ASOCIEREA MEDICAMENTELOR

INCOMPATIBILITĂȚI FARMACODINAMICE

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
Direcția farmaceutică și a aparaturii medicale

ASOCIEREA MEDICAMENTELOR

INCOMPATIBILITĂȚII FARMACODINAMICE

Conferențiar universitar:
DUMITRU DOBRESCU, doctor în medicină
Șef de lucrări univ.:
ELENA CRISTEA, doctor-farmacist
AURELIA CICOTTI, farmacist
EDUARD COEUGNIET, medic

Editura medicală – București – 1971

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

Pag

INTRODUCERE 7

1. ASPECTE GENERALE ALE ASOCIERII MEDICAMENTELOR 9

1.1. Sinergismul medicamentelor 12
1.1.1. Fenomenul de adiție 12
1.1.2. Fenomenul de potențare 13
1.2. Antagonismul medicamentelor. Incompatibilități farmacodinamice (terapeutica) 16
1.2.1. Antagonisme în sisteme simplificate 16
1.2.2. Antagonisme în sisteme complexe 18
1.2.3. Incompatibilități farmacodinamice (terapeutice) 19

2. INTERACȚIUNEA MEDICAMENTELOR ÎN DIFERITE FAZE ALE FARMACOCINETICII 20

2.1. Interacțiunea medicamentelor în faza absorbției 20
2.2. Interacțiunea medicamentelor în faza de transport în sînge . 23
2.3. Interacțiunea medicamentelor în faza difuziunii în țesuturi . 26
2.4. Interacțiunile medicamentelor în faza biotransformărilor . . 28
2.4.1. Întîrzierea (inhibiția) metabolizării medicamentelor 31
2.4.2. Accelerarea (stimularea) metabolizării medicamentelor . . 32
2.5. Interacțiunea medicamentelor în faza fixării pe receptori . . 36
2.6. Interacțiunile medicamentelor în faza eliminării din organism 39

3. ASPECTE PARTICULARE ALE ASOCIERII MEDICAMENTELOR 43

3.1. Asocieri ale substanțelor cu acțiune asupra sistemului nervos vegetativ 43
3.2. Aspecte privind asocierea medicamentelor cu acțiune asupra sistemului nervos central (SNC) 53
3.2.1. Asocierea medicamentelor cu acțiune deprimantă asupra SNC 53

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

3.2.1.1. Asocierea medicamentelor narcotice 53
3.2.1.2. Asocierea medicamentelor hipnotice şi sedative 59
3.2.1.3. Asocierea medicamentelor tranchilizante şi neuroleptice . 66
3.2.1.4. Asocierea medicamentelor anticonvulsivante, antiparkinsoniene, miorelaxante 72
3.2.1.5. Asocierea medicamentelor analgezice 77
3.2.1.6. Asocieri ale substanţelor analgezice-antipiretice şi antiinflamatoare 82
3.2.2. Asocierea substanţelor stimulatoare ale sistemului nervos central 90
3.3. Asocierea substanţelor anestezice locale 97
3.4. Asocierea substanţelor curarizante 99
3.5. Asocieri ale substanţelor antihistaminice 105
3.6. Asocieri ale substanţelor cu acţiune asupra aparatului respirator 106
3.7. Asocierea substanţelor cu acţiune asupra aparatului cardiovascular 108
3.7.1. Asocieri ale substanţelor cardiotonice 108
3.7.2. Asocieri ale substanţelor antiaritmice 111
3.7.3. Asocieri ale substanţelor cu acţiune asupra vaselor sanguine 114
3.8. Asocieri ale substanţelor anticoagulante 120
3.9. Asocieri ale substanţelor diuretice 128
3.10. Asocieri ale substanţelor care influenţează motilitatea uterină 132
3.11. Asocieri ale substanţelor cu acţiune asupra tubului digestiv . 134
3.12. Asocieri ale substanţelor hipocolesterolemiante 138
3.13. Asocieri ale substanţelor chimioterapice şi antibiotice . . . 139
3.13.1. Asocieri ale sulfamidelor antimicrobiene 139
3.13.2. Asocieri ale substanţelor antibiotice 140
3.13.3. Asocieri ale substanţelor antituberculoase 149
3.13.4. Asocieri ale altor substanţe active contra organismelor parazitare 152
3.14. Asocieri ale substanţelor antitumorale şi imunosupresive . . 153
3.15. Hormoni şi antagonişti hormonali 155
3.15.1. Asocieri ale corticosteroizilor, hormonilor sexuali şi substanţelor anabolizante 155
3.15.2. Asocieri ale insulinei şi antidiabeticelor de sinteză . . . 160
3.15.3. Asocieri ale hormonilor tiroidieni şi substanţelor antitiroidiene 163

BIBLIOGRAFIE 167

INDEX ALFABETIC 174

INDEXUL SINONIMELOR 182

Scanned with OKEN Scanner

INTRODUCERE

Administrarea simultană a două sau mai multe medicamente la acelaşi bolnav a fost practicată de multă vreme în terapeutică, fără a ridica probleme deosebite. Fiecare medic practician recomandă, după necesităţi, medicamentele destinate cazurilor clinice tratate, fără a se preocupa în mod expres de posibilitatea interacţiunii substanţelor administrate. În realitate, aceste interacţiuni erau foarte rare, datorită în mare măsură faptului că efectele farmacodinamice ale celor mai multe medicamente utilizate în terapeutică nu atingeau intensităţi prea mari. De aceea această latură a terapeuticii nu a constituit, pînă de curînd, obiectul unui studiu sistematic.

Datorită progreselor farmacodinamiei experimentale şi clinice, şi o dată cu introducerea în terapeutică a medicamentelor tot mai active, au început să fie observate şi semnalate în literatura de specialitate din ce în ce mai multe cazuri de efecte adverse, uneori foarte grave sau letale, precum şi cazuri de acţiuni farmacoterapice diminuate, nesatisfăcătoare, ca urmare a administrării simultane a unor medicamente. Este interesant de subliniat că astfel de interacţiuni au fost descrise la început în legătură cu inhibitorii monoaminoxidazei, anticoagulantelor şi hipoglicemiantelor de sinteză, medicamente foarte active, la care supra- sau subdozarea se manifestă prin simptome intense, alarmante. Fără îndoială că modificarea, în sens pozitiv sau negativ, a efectelor medicamentelor administrate simultan se produce mult mai frecvent în realitate, dar lipsa unor simptome zgomotoase sau ignorarea unor suferinţe apărute pe parcurs şi insuficient explicate au întîrziat studierea sistematică a acestor cazuri.

Oricum, în prezent, ideea interacţiunii medicamentelor administrate simultan apare tot mai frecvent în preocupările clinicienilor şi farmacologilor. „Asocierea medicamentelor" este un subiect adesea întîlnit în revistele de specialitate. Cu toate acestea, domeniul este nou şi în nici un tratat sau manual

Scanned with OKEN Scanner

de farmacologie sau de terapeutică nu a apărut încă un capitol special destinat prezentării largi a interacțiunii medicamentelor, ci numai rar, sporadic, unele scurte însemnări.

Lucrarea de față este prima de acest gen care apare în țara noastră. După cunoștințele noastre nu a fost încă editată o lucrare asemănătoare nici în alte țări.

În această lucrare ne-am propus să prezentăm, pe baza datelor teoretice și practice de farmacodinamie și farmacoterapie, folosind și un bogat material bibliografic din revistele de specialitate, un număr cît mai mare de interacțiuni care apar în cazul asocierii medicamentelor.

Sperăm că, așa cum a fost concepută structura materialului prezentat, el să corespundă necesităților imediate ale asistenței cu medicamente și să contribuie la lămurirea, pe baze științifice, a numeroaselor probleme din acest domeniu. În acest scop, materialul descriptiv este însoțit de tabele sintetice și de două indexuri (indexul alfabetic al substanțelor prezentate și indexul sinonimelor).

Prin conținutul ei, lucrarea nu-și propune să fie un îndreptar terapeutic, ci, în primul rînd, un ajutor, la îndemîna medicilor și farmaciștilor, pentru evitarea efectelor caracteristice fenomenelor de supra- sau subdozare datorite interacțiunii medicamentelor.

În acest fel, lucrarea se înscrie, ca o modestă contribuție, pe linia preocupărilor profilactice, care caracterizează asistența medicală modernă și care sînt promovate cu perseverență în țara noastră.

În unele capitole citățm exemple de asocieri de medicamente, formule clasice sau mai noi, cu efecte pozitive terapeutice, în scopul prezentării unei imagini complete a problemei vaste a asocierilor.

Cunoscînd că, în prezent sînt acoperite toate necesitățile terapeuticii, în cea mai mare măsură prin medicamentele obținute în industria noastră farmaceutică, la care se adaugă unele specialități importante, în alcătuirea lucrării am ținut seama de nomenclatorul specialităților farmaceutice aprobate de Ministerul Sănătății. În unele capitole sînt citate rareori și alte medicamente care nu se folosesc în țara noastră dar care reprezintă tipuri de efecte farmacodinamice. Ele sînt prezentate pentru a atrage atenția cititorilor asupra posibilității existenței unor anumite aspecte ale interacțiunilor. De altfel, o parte din aceste medicamente sînt în studiu la noi, urmînd a fi introduse în terapeutică pe măsură ce se va demonstra utilitatea lor.

Prin caracterul său, o astfel de lucrare nu poate epuiza subiectul abordat și are, desigur, lacune, fiind recunoscători tuturor colegilor, medici și farmaciști, care ne vor semnala observațiile lor. Avînd în vedere importanța crescîndă a problemei „asocierii medicamentelor" pentru terapeutica viitorului, considerăm util a sublinia necesitatea ca practicienii, medici și farmaciști, să contribuie la îmbogățirea cunoștințelor în acest domeniu prin urmărirea, studierea și publicarea și a altor interacțiuni ale medicamentelor.

Scanned with OKEN Scanner

1. ASPECTE GENERALE ALE ASOCIERII MEDICAMENTELOR

În farmacologia şi terapeutica actuală se subliniază tot mai frecvent faptul că, în trecut, terapeutica dispunea de multe medicamente cu eficacitate relativ slabă. În acele condiţii, imperativul *primum non nocere* nu necesita prea multe precauţii pentru a fi respectat. În prezent, datorită progreselor remarcabile, înregistrate într-un ritm foarte viu de chimia de sinteză şi ştiinţele farmaceutice, terapeutica dispune de medicamente foarte active. În mod curent însă, există o relaţie directă între intensitatea acţiunilor farmacodinamice şi riscul de a produce efecte adverse. Necunoaşterea acestora şi a măsurilor necesare prevenirii lor duce la apariţia unor tulburări dintre cele mai diverse, a căror frecvenţă, pentru unele medicamente, este adesea relativ mare. Acest fapt a determinat apariţia a numeroase studii privind importanţa medicamentelor în declanşarea „bolilor iatrogene".

Bour (1965), ca şi alţi autori, vorbind despre „riscul în terapeutică", disting existenţa unor accidente inevitabile, imprevizibile oricare ar fi precauţiile luate de terapeut.

Există apoi un risc acceptat, care trebuie admis pentru a putea trata anumite boli.

În fine, s-a vorbit şi de un risc calculat, care trebuie pus în balanţă cu abstinenţa terapeutică.

Analiza numeroaselor materiale apărute în revistele medicale relevă necesitatea combaterii hotărîte a oricăror abuzuri de medicamente. Totodată, trebuie subliniat însă şi pericolul „abstinenţei terapeutice culpabile". Sau, după cum bine se exprimă autorul citat „riscul prin acţiune trebuie totdeauna pus în balanţă cu riscul prin omisiune". După acest autor, medicul modern „trebuie să facă un efort permanent pentru a se ţine la curent cu progresele cunoştinţelor de terapeutică". Subliniind că „arsenalul terapeutic a cîştigat în bogăţie,

Scanned with OKEN Scanner

în putere, în precizie și în specificitate", autorul este de părere că „medicul de azi nu trebuie să fie temerar, ci prudent; el trebuie să acționeze cu metodă".

Considerăm util a sublinia faptul că folosirea judicioasă a medicamentelor, ca urmare a cunoașterii cît mai complete a efectelor lor favorabile, dar și a celor secundare, și adoptarea, în fiecare caz tratat, a acelei atitudini terapeutice care înlătură sau diminuează la minimum efectele adverse, constituie o latură foarte importantă a medicinii profilactice moderne, fiind o problemă de prim ordin a sănătății publice. Pentru a susține această idee este suficient să amintim că efectele adverse ale medicamentelor cauzează adesea creșterea morbidității, îngrijiri medicale suplimentare, prelungirea duratei de spitalizare și contribuie uneori la creșterea mortalității.

Ideile generale menționate, privind intensitatea efectelor farmacodinamice ale medicamentelor moderne, capătă aspecte particulare în cazul asocierii medicamentelor, fiind cunoscut faptul că în terapeutica modernă se prescrie rareori un singur medicament unui bolnav. Asocierea medicamentelor se recomandă ca o regulă cu foarte puține excepții.

De multe ori, asocierea medicamentelor este justificată. Se știe că, din punct de vedere farmacoterapic, medicamentele pot fi grupate în: etiotrope, simptomatice, fiziopatologice și de substituție. Cînd se cunoaște cauza unei boli și există medicamente adecvate, tratamentul etiotrop este, evident, cel mai indicat, asocierea medicamentelor în acest caz putînd fi justificată, fie folosind două sau mai multe substanțe cu acțiune asupra agentului etiologic, pentru obținerea unei sinergii (de exemplu, antibiotice), fie asociind substanța etiotropă cu alta, care antagonizează unele efecte secundare nedorite ale primei.

Cînd nu se cunoaște cauza unei boli sau cînd medicația etiotropă nu rezolvă complet cazurile tratate se impune folosirea tratamentului simptomatic, a celui patogenic sau de substituție, adesea sub formă de asocieri. Asocierea de medicamente cu efecte simptomatice este justificată, pe de o parte, pentru realizarea de efecte sinergice (aditive sau de potențare), iar pe de altă parte, pentru combaterea unor efecte secundare.

În general, în aceste asocieri medicamentul care imprimă efectul principal, urmărit în terapeutică, este considerat substanța de bază, celelalte sinergice pentru efectul principal sau antagoniste pentru acțiunile secundare, nedorite, numindu-se adjuvante. Uneori asocierea a două medicamente cu scopul diminuării efectelor secundare ale substanței de bază prin substanța adjuvantă poate avea ca urmare scăderea intensității acțiunii sau acțiunilor principale ale medicamentului de bază.

În cadrul tratamentului patogenic se asociază frecvent medicamente care acționează la locuri sau prin mecanisme diferite, realizîndu-se o potențare.

În fine, și în cazul medicației de substituție pot fi indicate asocieri de medicamente cu scopurile menționate deja: sinergie pentru efectele specifice sau antagonism față de unele acțiuni secundare.

Uneori, asocierea medicamentelor care sînt bine suportate în cazul administrării separate poate produce efecte nedorite și de gravitate diferită, de la unele ușoare, care nu necesită întreruperea tratamentului, la altele foarte grave, chiar fatale.

Scanned with OKEN Scanner

S-a afirmat (Smith şi colab., 1966) că reacţiile adverse sînt direct proporţionale cu numărul medicamentelor administrate unui bolnav şi cu durata tratamentului.

Alteori asocierea medicamentelor poate avea efecte terapeutice favorabile.

În prezent se poate afirma că interacţiunile medicamentelor administrate în asociere sînt foarte numeroase şi uneori greu sau imposibil de prevăzut.

În legătură cu aceasta, considerăm necesar a preciza că multe dintre interacţiunile comunicate în literatura de specialitate au fost demonstrate experimental la animale de laborator, unele dintre ele fiind descrise şi la om, în timp ce altele care nu au fost încă urmărite, nu pot fi etichetate ca inexistente la om. Cunoscîndu-se implicaţiile adesea grave ale interacţiunilor medicamentelor, este logic a ţine seamă şi în terapeutica umană de efectele demonstrate deocamdată numai experimental.

Este sigur că tipurilor de interacţiuni şi efectelor respective comunicate pînă în prezent în literatura de specialitate li se vor adăuga mereu altele noi, pe măsura identificării şi studierii lor. Totodată, apariţia neîntreruptă a noi substanţe medicamentoase, cu însuşiri fizico-chimice şi farmacodinamice şi cu mecanisme de acţiune cunoscute sau încă nestudiate, va contribui în permanenţă la adăugarea de fapte noi la capitolul, deja destul de voluminos, al asocierilor medicamentelor.

Deşi, aşa cum am afirmat mai sus, uneori efectele unor asocieri medicamentoase sînt greu de prevăzut, totuşi, adesea acestea pot fi anticipate, prin cunoaşterea bazelor teoretice şi experimentale ale farmacodinamiei.

Întrucît numărul medicamentelor moderne este foarte mare, memorizarea efectelor lor proprii şi a numeroaselor interacţiuni este practic foarte greu de realizat, singura cale de urmat fiind însuşirea bazelor farmacodinamiei. Ţinînd seamă, în plus, şi de faptul că aceste baze sînt indispensabile unei terapeutici ştiinţifice eficiente, reiese că în medicina modernă trebuie să se acorde mai multă atenţie farmacodinamiei.

Efectele asocierii unor substanţe sînt adesea diferite de simpla însumare a acţiunilor separate ale substanţelor respective. Astfel, Besser şi Steinberg (1967) au studiat efectele clordiazepoxidului (20 mg) şi dexamfetaminei (5 mg) administrate singure sau asociate la un grup de studenţi voluntari. Clordiazepoxidul singur scade unele performanţe psihomotorii, iar amfetamina are efect stimulator slab pe testele folosite. Asocierea celor două substanţe are efect stimulator superior amfetaminei.

Cunoscînd frecvenţa relativ ridicată a interferenţei acţiunilor medicamentelor, înaintea întocmirii oricărei prescripţii medicale este necesară interogarea bolnavilor în legătură cu eventuale substanţe pe care le primesc în perioada respectivă sau care le-au fost recomandate în perioada imediat anterioară. Acest interogatoriu este necesar a fi luat cu atît mai mult cu cît administrarea unor medicamente la bolnavii care prezintă diferite fenomene patologice ca urmare a unui tratament prelungit cu anumite produse farmaceutice sau care sînt în stare de intoxicaţie acută, necesită prudenţă deosebită. Acest lucru se datoreşte faptului că bolnavii respectivi se găsesc sub acţiunea uneia sau mai multor substanţe active, care le modifică reactivitatea normală.

Subliniem că în unele situaţii, deşi există interacţiuni cunoscute (potenţare sau antagonism) între medicamentele care urmează a se asocia, se recurge la

Scanned with OKEN Scanner

administrarea împreună, cu precauţiile necesare (modificarea dozelor, a intervalului dintre prize etc.).

Studiul interacţiunilor medicamentelor administrate în asociere a fost conceput în lucrarea de faţă sub trei laturi principale: 1. aspecte generale ale asocierii medicamentelor; 2. mecanisme implicate în interacţiunea medicamentelor; 3. aspecte particulare ale asocierii medicamentelor.

În ceea ce priveşte mecanismele care intervin în diferitele interacţiuni ale medicamentelor, cele mai multe constau în modificarea fazelor farmacocineticii. Acestea sînt cele mai bine cunoscute în prezent, fapt pentru care vor fi tratate mai pe larg în partea a doua a lucrării. Alte mecanisme constau în modificarea acţiunii farmacodinamice a medicamentelor în cauză prin asocierea unor substanţe cu efecte diferite, putînd apărea fie potenţare, fie antagonism, mecanismele implicate în determinarea efectului final fiind între cele mai diferite.

Acestea vor fi tratate pe capitole, în partea a treia a lucrării, întrucît nu necesită o prezentare generală separată.

*

Efectele a două sau mai multe substanţe administrate concomitent pot fi:
— sinergice, în cazul în care substanţele acţionează în acelaşi sens;
— antagoniste, cînd substanţele acţionează în sens opus;
— indiferente, în cazul în care substanţele nu se influenţează.

Ţinînd seama de aceste fapte, în cadrul aspectelor generale ale asocierii medicamentelor considerăm utilă analiza fenomenului de sinergism şi a celui de antagonism.

1.1. Sinergismul medicamentelor

O substanţă este sinergică alteia cînd îi măreşte efectele în privinţa rapidităţii instalării acţiunii, intensităţii, duratei, indiferent prin ce mecanism (Hazard, 1950).

În cadrul fenomenului de sinergism trebuie subliniată legea lui Bürgi (1910) conform căreia „asociind medicamente cu acelaşi efect final, activitatea rezultată este aditivă cînd locurile de acţiune ale substanţelor sînt identice şi superaditivă dacă acestea sînt diferite".

Potrivit acestei legi, administrînd două substanţe sinergice se pot întîlni două feluri de fenomene (sinergice): adiţia şi potenţarea.

1.1.1. Fenomenul de adiţie

Acest fenomen apare în cazul cînd substanţele acţionează asupra aceluiaşi substrat (aceloraşi receptori). Efectul total obţinut (S) este egal sau mai mic decît suma efectelor substanţelor (A şi B), considerate separat. Deci $S \leqslant A+B$.

Scanned with OKEN Scanner

Cu alte cuvinte, conform concepției lui Bürgi, dacă asociem două substanțe A și B, care sînt active respectiv la dozele a și b, în cazul sinergiei aditive, folosind dozele $\frac{a}{2}$ și $\frac{b}{2}$ efectele acestora, deci $\frac{a}{2}+\frac{b}{2}$, vor fi cel mult egale cu efectele $\left(\frac{a}{2}\right)+\left(\frac{b}{2}\right)$.

În legătură cu acest fenomen amintim că, după Veldstra (1948), intensitatea unui efect farmacodinamic este dependentă de legătura între receptor-substanță activă (afinitate) și de reacția provocată de această legătură (activitate intrinsecă).

Asocierea a două substanțe A+B va putea fi urmată de efect aditiv numai dacă acestea au aceeași afinitate pentru aceiași receptori specifici. Dacă nu, ele intră în concurență, putînd apărea două situații. Spre exemplu, dacă A și B au afinitate și activitate intrinsecă distincte există următoarele posibilități: a) A compus mai activ, are afinitate mai mare pentru receptorii specifici. Prin asociere va rezulta un efect egal cu al lui A sau puțin inferior; b) A, compus mai activ, are afinitate mai mică decît B. Asocierea va produce un efect egal cu al lui B sau puțin superior, dar mai slab decît al lui A. În această situație se vorbește de un antagonism relativ.

Ca exemplu de adiție citățm administrarea asociată a mai multor bromuri, ca în cazul bromurii de sodiu, bromurii de potasiu și bromurii de amoniu din preparatul industrial Bromosedin granule sau în diferite preparate magistrale, în care, în afară de cele trei substanțe menționate se pot adăuga bromura de calciu, bromura de stronțiu și bromura de litiu.

Toate bromurile acționează farmacodinamic ca sedative, datorită ionului comun de brom.

Este evident că, din punctul de vedere al acțiunii sedative, asocierea a două sau mai multe bromuri nu va putea produce decît un efect de adiție, acționînd asupra aceluiași substrat. În cazul particular al bromurilor considerăm util să subliniem că, întrucît acțiunea sedativă se manifestă la doze relativ mari (1—3 g/zi), adesea este necesar să se țină seama și de efectele proprii ale cationilor. Astfel, ionul de amoniu modifică secreția bronșică și, diminuează parțial acțiunea centrală a bromului; ionul de calciu conferă o activitate deosebită în tetanie, laringospasm, delirium tremens și potențează acțiunea centrală a bromului, dar și efectele digitalicelor asupra miocardului; ionul de potasiu poate fi util la cardiacii care primesc concomitent digitalice și diuretice; ionul de sodiu favorizează reținerea apei în organism.

1.1.2. Fenomenul de potențare

Acest fenomen apare în cazul asocierii substanțelor cu acțiune asupra unor receptori diferiți, dar cu efecte de același sens. Uneori aceste efecte pot fi cu totul diferite ca mecanism intim. În cazul potențării, efectul asocierii substanțelor este mai mare decît suma, algebrică a acțiunilor individuale considerate separat. Deci $S>A+B$.

Scanned with OKEN Scanner

După Bürgi, asociind doza $\frac{a}{2}$ din substanța A cu doza $\frac{b}{2}$ din substanța B, efectele asocierii $\left(\frac{a}{2}\right)+\left(\frac{b}{2}\right)$ vor putea fi superioare sumei $\left(\frac{a}{2}\right)+\left(\frac{b}{2}\right)$. Farmacodinamic, pentru demonstrarea potențării se determină dozele liminare a și b și efectul asocierii lui $\frac{a+b}{2}$, comparîndu-se acțiunile respective. Cînd $\frac{a+b}{2} > a$ și $\frac{a+b}{2} > b$ se poate vorbi despre potențare.

Potențarea poate rezulta din mecanisme diferite: modificarea vitezei de absorbție, creșterea permeabilității celulare pentru substanța activă, acțiunea substanței potențatoare asupra biotransformării medicamentelor (întîrzierea catabolizării acestora), „economisirea" substanței active sub influența unui analog structural, modificarea reactivității celulare sau sensibilizarea sistemului receptor față de substanța activă (Gervais și colab. 1966)

Storm van Leeuwen (1919) a studiat relațiile cantitative între concentrația unor substanțe și efectele farmacodinamice și a trasat curbele concentrației-acțiune într-un sistem cartezian (fig. 1). După alura acestor curbe, autorul a împărțit substanțele în trei grupe.

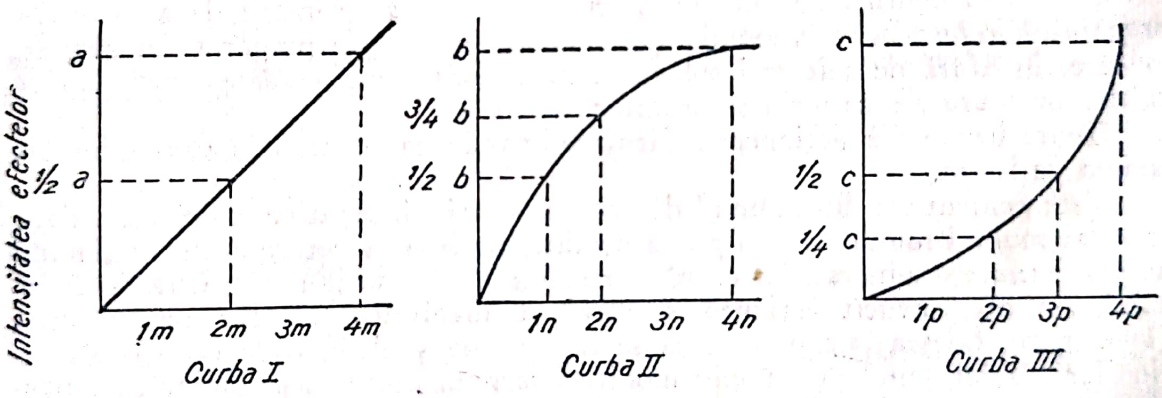

Fig. 1. Relații cantitative între concentrațiile unor substanțe și efectele farmacodinamice.

După acest autor potențarea se poate realiza cu două substanțe din grupul II sau cu o substanță din grupul I și una din grupul II.

Iată cîteva exemple de potențare.

Prin asocierea hipnoticelor, a barbituricelor, de pildă, cu clorpromazina se obține o prelungire și adîncire a efectului hipnotic.

Se știe că barbituricele se distribuie uniform în S N C, dar acțiunile lor se manifestă mai ales asupra sistemului reticular ascendent activator și a scoarței cerebrale, dar și asupra sistemului limbic, hipotalamusului și talamusului. Substanțele prelungesc timpul de refacere a neuronilor după excitație. La nivel celular, barbituricele deprimă respirația prin blocarea enzimelor flavoproteice din lanțul citocromilor.

Scanned with OKEN Scanner

Substanţele inhibă oxidarea glucozei şi piruvatului, decuplează fosforilarea de procesul de oxidare, blochează sinteza ATP şi interferează cu acţiunea acestuia în sinteza acetilcolinei.

Celulele hipotalamice şi bulbare răspund mai intens la acţiunea decuplantă a fenobarbitalului decît cele din alte arii nervoase. Concentraţia de substanţă care produce decuplarea cu 50% în hipotalamus are slabe efecte asupra scoarţei cerebrale.

Clorpromazina acţionează prin mecanism complex. Substanţa are efecte multiple la nivelul S N C: diminuează legarea serotoninei în ţesuturi şi difuziunea aminoacizilor aromatici în creier: inhibă liberarea acetilcolinei din veziculele sinaptice; decuplează fosforilarea de oxidarea citocromului *c* redus; inhibă citocromoxidaza şi adenozintrifosfataza; diminuează încorporarea fosfatului în fosfolipide etc.

Hipotalamusul are o sensibilitate particulară la clorpromazină, în nucleii săi realizîndu-se o concentraţie de 4—5 ori mai mare decît în alte părţi ale S N C. Clorpromazina acţionează şi asupra substanţei reticulate ascendente, blocînd căile multisimpatice şi inhibînd reacţia de activare la stimulii aferenţi.

În cazul asocierii barbituricelor cu clorpromazina, chiar dacă unele segmente ale S N C afectate de cele două substanţe sînt aceleaşi, locul acţiunii la nivel celular şi mecanismul acţiunii sînt diferite.

Un al doilea exemplu de potenţare îl constituie accentuarea acţiunii hipertensive a simpatomimeticelor prin asociere cu ganglioplegicele.

Se ştie că, după administrarea simpatomimeticelor, efectele lor presoare declanşează mecanismele compensatoare fiziologice parasimpatice, care limitează mai mult sau mai puţin acţiunile stimulatoare ale primelor substanţe. Dacă se administrează ganglioplegice şi apoi simpatomimetice, efectele presoare ale ultimelor sînt potenţate. Aceasta se explică prin faptul că, datorită blocării tuturor ganglionilor vegetativi, inclusiv a celor parasimpatici, mecanismele compensatoare vagale nu mai pot interveni.

Fenomenul este interesant de reţinut, întrucît în cazul supradozării ganglioplegicelor, cînd apare tendinţa la colaps, este necesar a interveni cu amine presoare simpatomimetice. Avînd în vedere cele descrise anterior se va administra totdeauna o doză mai mică de simpatomimetice (1/4—1/2) în comparaţie cu dozele obişnuite terapeutice.

Al treilea exemplu de potenţare îl oferă asocierea ganglioplegicelor cu insulina. Ganglioplegicele se administrează cu bune rezultate în stadiile avansate ale hipertensiunii arteriale. Dacă astfel de substanţe se administrează la un diabetic aflat în tratament insulinic, doza de insulină trebuie micşorată, întrucît efectele sale sînt potenţate de ganglioplegice.

Mecanismul acestei potenţări este uşor de explicat. Administrarea insulinei, care este urmată în mod normal de hipoglicemie, duce la scăderea nivelului glicemiei sub valorile fiziologice, declanşînd în mod reflex intrarea în funcţie a mecanismelor hiperglicemiante, în care veriga vegetativă, simpatică, are un rol important, favorizînd glicogenoliza şi limitînd profunzimea şi durata acţiunii insulinei. Dacă intervenţia sistemului simpatic este blocată de către ganglioplegice, acţiunea insulinei nu va mai fi limitată, accentuîndu-se.

Un exemplu asemănător îl constituie asocierea insulinei sau a sulfamidelor hipoglicemiante cu propranololul, substanţă β-adrenolitică. Se ştie că meca-

Scanned with OKEN Scanner

nismul hiperglicemiant simpatic constă în activarea receptorilor β-adrenergici. Dacă aceşti receptori sînt blocaţi prin substanţe β-adrenolitice, declanşarea reflexă a mecanismelor compensatoare hiperglicemiante, ca urmare a hipoglicemiei insulinice, este împiedicată şi insulina este potenţată.

Pentru terapeutică este foarte utilă cunoaşterea fenomenului de adiţie, dar mai ales a celui de potenţare, întrucît prin asocieri corespunzătoare se pot obţine efecte favorabile cu doze mai mici de substanţe, ceea ce micşorează incidenţa efectelor secundare.

1.2. Antagonismul medicamentelor. Incompatibilităţi farmacodinamice (terapeutice)

Acţiunea antagonistă a două substanţe administrate împreună poate avea ca rezultat diminuarea, anularea sau inversarea efectelor lor. Antagonismul apar în cazul asocierii unor substanţe cu efecte diferite.

În cadrul relaţiei antagonice se disting:

— *agonistul*, orice substanţă care determină un efect farmacodinamic (sau toxic) oarecare;

— *antagonistul*, substanţa care diminuează, înlătură sau inversează efectul agonistului.

Antagoniştii medicamentelor permit studierea detaliată a efectelor acestora şi a mecanismelor respective; antagoniştii sînt folosiţi în mod logic pentru tratarea efectelor apărute în urma supradozării agoniştilor sau chiar a acţiunilor unor doze obişnuite de agonişti, care apar cu o intensitate deosebită la persoane hipersensibile.

Jacob (1963), dezvoltînd unele noţiuni tratate de Jeanne Lévy şi L. Buchel, distinge:

a) antagonisme în sisteme simplificate (abstracte);

b) antagonisme în sisteme complexe.

În timp ce primele permit cercetarea noţiunilor teoretice ale fenomenului şi ilustrarea proprietăţilor antagoniştilor, cele din urmă reprezintă cazurile reale de antagonism întîlnite *in vivo*.

1.2.1. Antagonisme în sisteme simplificate

Antagonistul poate fi, în unele cazuri, lipsit de orice efect farmacodinamic, dar poate avea, alteori, el însuşi, un efect, de acelaşi sens sau de sens opus agonistului.

Uneori, în funcţie de concentraţie, antagonistul poate fi inactiv sau chiar sinergic faţă de agonist.

Scanned with OKEN Scanner

Fenomenul de antagonism putînd avea mai multe mecanisme, este necesar, pentru a le înțelege, a aminti că, în general efectul farmacodinamic este rezultatul unei reacții care rezultă din formarea complexului agonist-receptor. Agonistul nu reacționează de obicei cu receptorul în întregime, ci cu anumite grupe ale acestuia, denumite grupe sau grupări active (fig. 2).

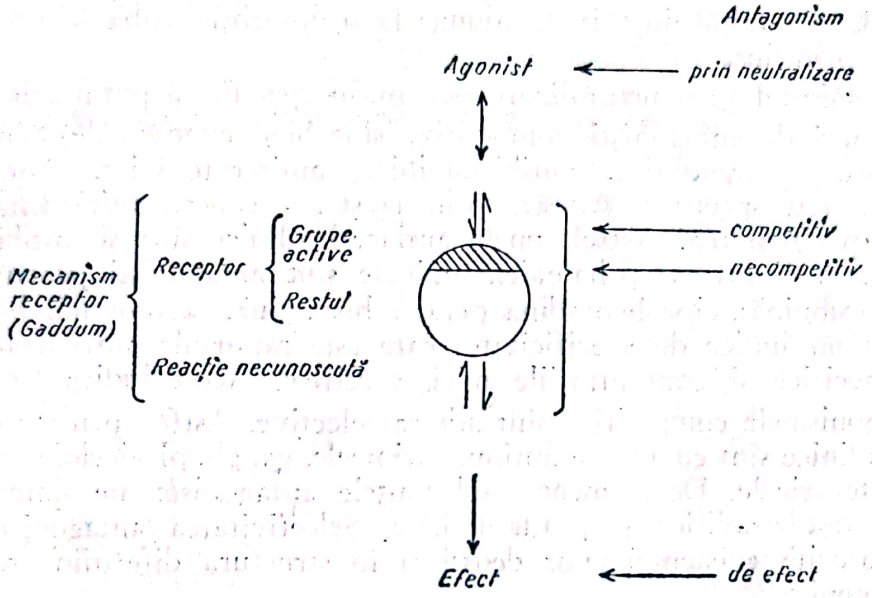

Fig. 2. Fenomenul de antagonism între medicamente.

Antagonistul poate acționa prin:

A. **Mecanism chimic propriu-zis**

Neutralizarea agonistului ca urmare a unei reacții cu acesta.

B. **Mecanism biochimic**

a) *Antagonism competitiv*

— competiție cu agonistul; reacționînd cu grupările active ale receptorului.

Cînd agonistul și antagonistul acționează asupra acelorași receptori, dar evident în sens contrar, apare un antagonism competitiv, caz în care, cele două substanțe acționează conform legii maselor. Astfel de relații apar între substanțe apropiate structural, cum sînt sulfamidele și acidul paraaminobenzoic sau antimetaboliții în general.

b) *Antagonism necompetitiv*

— reacție cu alte grupări ale receptorului, împiedicînd unele etape care preced formarea complexului agonist-receptor;

— interferarea efectului propriu-zis (antagonism indirect sau de efect) ca urmare a influențării unor receptori diferiți.

În funcție de rezultatul final, antagonismul poate fi reversibil sau ireversibil. Un antagonist poate fi specific pentru un anumit agonist, situație

ce se întîlneşte mai ales în cadrul antagoniştilor competitivi sau poate fi selectiv pentru un anumit efect al agonistului.

Există situaţii cînd apare un antagonism prin neutralizare, cum este cazul calciului cu citratul de sodiu, al mercurului şi arsenului cu substanţe avînd grupări tiolice sau al anesteziccelor locale cu soluţii avînd pH acid.

Prin combinarea grupărilor cuaternare de amoniu sau a unor substanţe cu mucinele din tubul digestiv se ajunge la o absorbţie slabă şi o acţiune neregulată a primelor.

Antagonismul prin neutralizare este puţin specific şi puţin selectiv.

Ca tipuri de antagonişti competitivi sînt bine cunoscutele substanţe antiacetilcolinice, adrenolitice, antihistaminice, antiserotoninice. Antagonismele competitive sînt specifice. Adesea, prin creşterea concentraţiei antagonistului se pierde specificitatea. Astfel, unele antiacetilcolinice sînt şi antihistaminice, la doze mari, şi invers; β-haloalchilaminele sînt antagonişti pentru catecolamine şi serotonină; ciproheptadina pentru histamină, serotonină, bradikinină. S-a descris un indice de specificitate, care este raportul dintre concentraţiile mari, nespecifice şi concentraţiile mici, specifice. Acest indice este variabil.

Antagonismele competitive sînt adesea selective. Astfel, printre substanţele antiacetilcolinice sînt cunoscute antimuscarinicele, ganglioplegicele, curarizantele, anticolinesterazicele. De asemenea, substanţele antagoniste ale simpatomimeticelor sînt α-adrenolitice şi β-adrenolitice. Selectivitatea antagoniştilor ar fi posibilă datorită existenţei unor deosebiri în structura diferiţilor receptori ai aceluiaşi agonist.

Antagoniştii necompetitivi se întîlnesc mai ales în domeniul enzimelor.

În cadrul antagonismului de efect se distinge un prim tip, prin opoziţie. De exemplu, între simpatomimetice şi parasimpatolitice, între antispastice şi spasmogene etc. De obicei, acestea nu sînt specifice, dar pot fi selective.

Există însă şi un antagonism prin similitudine de efecte, mai dificil de evidenţiat.

1.2.2. Antagonisme în sisteme complexe

În ce priveşte antagonismele în sistemele reale, Jacob subliniază, în mod justificat, că fenomenele observate atît pe organe izolate sau *in situ*, cît şi pe organismul întreg, comportă numeroşi factori. De cele mai multe ori, agonistul are mai multe efecte, iar antagonistul nu este, practic, niciodată lipsit de acţiuni proprii. Faţă de un anumit agonist, antagonistul poate fi în funcţie de doze şi de organe sau funcţii studiate — antagonist, fără efect sau sinergic. De exemplu, analepticele antagonizează barbituricele în anumite doze, dar în supradozare devin toxice; curarizantele antidepolarizante acţionează antagonist faţă de cele depolarizante, la anumite doze, peste care însă pot accentua blocajul neuromuscular.

Pe organismul întreg, efectele agoniştilor şi antagoniştilor variază cantitativ şi uneori calitativ, în funcţie de calea de administrare, doze, concentraţie etc.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru terapeutică sînt importante relaţiile de antagonism de tipul celor întîlnite la antimetaboliţi, cu efecte pozitive în anumite afecţiuni (de exemplu, citostaticele).

Uneori se pune problema antagonizării efectelor toxice în caz de supradozare sau intoxicaţii (accidentale sau voluntare).

În aceste cazuri se vorbeşte de antidotism.

1.2.3. Incompatibilităţi farmacodinamice (terapeutice)

Cunoaşterea mai aprofundată a fenomenului antagonismului dintre medicamente a dus la folosirea tot mai frecventă a noţiunii de „incompatibilitate terapeutică" sau „farmacodinamică".

De multă vreme, în farmacologie şi în ştiinţele farmaceutice a fost studiat fenomenul de incompatibilitate între medicamente, fiind definit ca o reacţie fizică, chimică sau farmacodinamică, dezavantajoasă sau neprevăzută, care are loc între două sau mai multe substanţe, cînd se asociază într-o anumită formă farmaceutică. În practica farmaceutică, o incompatibilitate poate fi căutată şi avantajoasă la prepararea unor forme farmaceutice. Uneori, incompatibilitatea este limitată la anumite condiţii de preparare (concentraţie etc.) şi poate fi remediată prin diferite operaţii.

Dacă în trecut sensul noţiunii de incompatibilitate terapeutică (sau farmacodinamică) era limitat la asocierea medicamentelor într-o anumită formă farmaceutică, în prezent sfera ei s-a extins, cuprinzînd toate cazurile de antagonism farmacodinamic care apar cînd se administrează concomitent (sau chiar succesiv) două sau mai multe medicamente în aceeaşi formă sau în preparate farmaceutice diferite.

Aşa cum se poate deduce din cuprinsul lucrării, incompatibilităţile terapeutice pot fi uneori căutate (procaină cu adrenalină, morfină cu atropină, utilizarea substanţelor antidot). Alteori însă, ele produc efecte adverse mai mult sau mai puţin periculoase pentru bolnav sau sînt urmate de diminuarea şi chiar înlăturarea efectului terapeutic al unui medicament, fiind şi în acest caz dăunătoare bolnavilor.

Menţionăm că nu orice interacţiune a medicamentelor reprezintă şi o incompatibilitate terapeutică, citînd în acest sens fenobarbitalul care scade nivelul sanguin al difenilhidantoinei, fără ca asocierea celor două substanţe să fie o incompatibilitate, întrucît diminuarea acţiunii anticonvulsivante a fenitoinei care rezultă din această asociere este compensată de efectul anticonvulsivant propriu al fenobarbitalului. Aceste aspecte demonstrează că se impune cunoaşterea incompatibilităţilor terapeutice şi adoptarea atitudinii corespunzătoare.

Scanned with OKEN Scanner

2. INTERACŢIUNEA MEDICAMENTELOR ÎN DIFERITE FAZE ALE FARMACOCINETICII

2.1. Interacţiunea medicamentelor în faza absorbţiei

Absorbţia medicamentelor reprezintă fenomenul de pătrundere a substanţelor în mediul intern al organismului prin căi naturale sau artificiale. Cunoaşterea modului în care se absoarbe fiecare medicament după administrarea pe diferite căi este absolut necesară, acest factor determinînd alegerea căilor de administrare pentru fiecare caz tratat.

Între momentul administrării unui medicament şi începutul acţiunii sale trece un interval de timp oarecare, numit perioadă de latenţă, determinat în mare măsură de viteza absorbţiei, dar şi de timpul necesar transportului în sînge, difuziunii în ţesuturi şi producerii modificărilor biologice caracteristice.

Viteza absorbţiei, la rîndul ei, depinde de două procese: 1) solubilizarea medicamentelor în lichidele organismului la locul absorbţiei (eventual punerea în libertate a substanţei active din forma farmaceutică respectivă — de exemplu, comprimate sau drajeuri — şi apoi solubilizare) şi 2) absorbţia propriu-zisă, deci trecerea prin membrane.

Aceste două procese fundamentale sînt influenţate de factori multipli, unii dependenţi de substanţe (proprietăţi fizico-chimice — solubilitatea în apă şi lipide, vîscozitatea, tensiunea superficială — forme de administrare, concentraţie), alţii de organism (căi de administrare, factori fiziologici — motilitatea intestinului, volumul şi pH-ul secreţiilor digestive, circulaţia locală — factori patologici: modificarea tranzitului intestinal sau a permeabilităţii mucoasei).

În manualele de farmacodinamie sînt descrise numeroase aspecte legate de absorbţia medicamentelor după administrare pe diferite căi (prin piele, prin mucoasele tubului digestiv, prin mucoasa oculară şi rinofaringiană, la nivelul epiteliului alveolar, pe căi parenterale — subcutanat, intramuscular, intravenos,

Scanned with OKEN Scanner

intraarterial — la nivelul seroaselor), analizîndu-se importanţa diverşilor factori menţionaţi anterior, pentru fiecare cale de administrare. Dintre aceşti factori se dă, în general, prea puţină importanţă studiului interacţiunii dintre medicamente în ce priveşte absorbţia lor, cu atît mai mult cu cît în cazul asocierii unor medicamente pot interveni modificări ale absorbţiei, ceea ce impune analiza mai atentă a fenomenului.

Modificările respective pot fi consecinţa influenţării uneia sau alteia din cele două procese de care depinde viteza absorbţiei medicamentelor (solubilizare şi trecerea prin membrane). În ce priveşte solubilizarea, acest proces este dependent de mărimea particulelor care urmează a fi dizolvate şi de pH-ul mediului dizolvant. Dacă prin asocierea medicamentelor se modifică cei doi factori, va rezulta desigur o influenţare a vitezei absorbţiei.

Trecerea prin membrane este influenţată, printre altele, de forma disociată sau nedisociată a moleculelor respective. Importanţa acestui factor va fi analizată mai tîrziu.

Absorbţia medicamentelor administrate oral poate fi modificată prin influenţarea diverşilor factori menţionaţi anterior: modificarea circulaţiei sanguine la nivelul mucoasei digestive, modificarea pH-ului conţinutului şi a motilităţii diferitelor segmente ale tubului digestiv, interacţiuni între substanţe în lumenul digestiv, înainte de absorbţie, oarecum şi modificarea transportului activ al unor medicamente la nivelul mucoasei digestive.

În cazul administrării orale, absorbţia poate fi grăbită prin folosirea de soluţii izotone, încălzite la 37°, sau prin asociere cu o soluţie de acid carbonic şi bioxid de carbon (sifon), care produce o uşoară hiperemie a mucoasei gastrice.

Goto şi colab. (1969) au cercetat la iepure efectul cafeinei asupra absorbţiei gastrice a unor medicamente neabsorbabile în mod normal la acest nivel (sulfatiazol, ac. p-aminobenzoic) şi a constatat favorizarea absorbţiei gastrice a APAB, cu care formează un complex şi nici o modificare în absorbţia sulfatiazolului, cu care nu realizează o combinaţie complexă la pH-ul sucului gastric (= 1).

Absorbţia medicamentelor după administrare orală poate fi întîrziată prin asociere cu lapte (prin legarea de proteinele acestuia sau prin întîrzierea trecerii conţinutului gastric în intestin), cu substanţe mucilaginoase sau absorbante (datorită reţinerii medicamentelor active pe moleculele acestora şi cedării lor treptate).

De exemplu, caolinul diminuează absorbţia intestinală a lincomicinei (Wagner, 1961).

Administrarea atropinei sau a altor antispastice, precum şi a substanţelor care măresc tonusul pilorului şi care întîrzie golirea stomacului, poate întîrzia absorbţia medicamentelor difuzibile numai la nivelul intestinului. Hipermotilitatea intestinului poate diminua absorbţia medicamentelor enterosolubile.

Colestiramina, o rezină nerezorbabilă, care leagă acizii biliari şi blochează reabsorbţia lor din intestin, eliminîndu-i prin scaun în cantităţi de cîteva ori mai mari decît în mod normal, se foloseşte în terapia hipercolesterolemiei şi a pruritului care apare la bolnavi cu ciroză biliară. Substanţa poate împiedica însă absorbţia unor medicamente administrate concomitent.

Scanned with OKEN Scanner

Substanţele care modifică pH-ul conţinutului gastric sau intestinal pot influenţa absorbţia altor medicamente.

În cazul existenţei unei secreţii gastrice normale, la nivelul mucoasei gastrice se absorb destul de bine medicamentele ale căror molecule au caracter acid (acidul acetilsolubil, barbituricele, explicaţia constînd în faptul că moleculele respective nu se disociază în mediu acid. Este cunoscut faptul că trecerea moleculelor prin membranele biologice, în general, se face cu atît mai bine cu cît sînt mai puţin disociate, forma nedisociată fiind mai solubilă în lipidele care intră în structura membranelor.

Invers, substanţele ionizate sînt molecule polare, hidrosolubile şi trecerea lor prin membrane se face mai încet şi în proporţie mai mică.

Este evident că asocierea medicamentelor acide cu substanţe neutralizante sau inhibitoare ale secreţiei gastrice acide va avea drept urmare diminuarea absorbţiei la nivelul mucoasei gastrice, întrucît o parte din molecule trec sub formă de săruri disociate, hidrosolubile. În acest caz, absorbţia medicamentelor se va face şi prin mucoasa intestinală, dar desigur mai tîrziu, după trecerea conţinutului gastric în duoden şi pe măsură ce se realizează aceasta.

În mod opus se petrec faptele cu medicamente avînd structuri cu caracter bazic (de exemplu, alcaloizii). În mod normal, în stomac, la pH acid, aceste molecule sînt mai mult sau mai puţin disociate şi de aceea absorbţia lor la acest nivel este adesea neglijabilă. Dacă astfel de substanţe se asociază cu neutralizante sau alcalinizante ale sucului gastric, moleculele respective trec în formă nedisociată, deci liposolubilă, care va permite o absorbţie mai mare prin mucoasa gastrică.

Unii ioni metalici existenţi în medicamentele neutralizante ale secreţiei gastrice (Ca, Mg, Al) şi fierul formează complecşi chelatici cu tetraciclinele care sînt greu absorbabili la nivelul tubului digestiv.

Substanţele apropiate din punct de vedere structural cu unii compuşi fiziologici, ca antimetaboliţii purinei şi pirimidinei, α-metildopa etc., sînt absorbite prin mecanism de transport activ comune cu ale produşilor normali, intrînd în competiţie cu aceştia pentru sistemele de transport.

Printre alte interacţiuni privind absorbţia digestivă a medicamentelor, ale căror mecanisme sînt incomplet elucidate sau chiar necunoscute încă, citǎm: reducerea absorbţiei fenilbutazonei şi oxifenbutazonei de către antidepresivele triciclice (imipramina, desimipramina) la şobolan; întîrzierea absorbţiei intestinale a fenobarbitatului, fenitoinei şi etosuximidei la şoareci trataţi concomitent cu amfetamină, inhibiţia absorbţiei intestinale a dicumarolului la om prin asociere cu heptabarbital (Aggeler şi O'Reilly, 1966), accelerarea absorbţiei paracetamolului în prezenţa sorbitolului.

În cazul administrării parenterale, absorbţia substanţelor injectate subcutanat, de exemplu, poate fi grăbită prin asociere cu vasodilatatoare, care accelerează circulaţia şi uşurează difuziunea.

Acelaşi efect se obţine prin asociere cu hialuronidază (Tylase, Hyason), care este o enzimă ce produce depolimerizarea acidului hialuronic, mucopolizaharid din compoziţia substanţei fundamentale a ţesutului conjunctiv. Efectul hialuronidazei constă în mărirea permeabilităţii substanţei fundamentale, ceea ce poate grăbi absorbţia medicamentelor cu pînă la 40%, scăzînd în acelaşi timp durerea locală. Administrarea în „infuzii" subcutanate a cantităţilor mari de soluţii,

Scanned with OKEN Scanner

îndeosebi a celor „fiziologice" (glucoză, clorură de sodiu), asociate cu hialuronidază, face posibilă absorbția lor rapidă.

Uneori este necesară întîrzierea absorbției medicamentelor administrate subcutanat. În acest scop se poate recurge la asocierea cu vasoconstrictoare sau cu substanțe macromoleculare greu absorbabile. Primul tip de asociere se realizează administrînd procaină (anestezic local) cu adrenalină (vasoconstrictor), ceea ce duce la întîrzierea difuziunii și metabolizării procainei și deci la prelungirea efectului anestezic local. Al doilea tip de asociere se realizează administrînd împreună, de exemplu, kalikreina (enzimă proteolitică, de origine pancreatică, care scindează kalidinogenul — din fracțiunea plasmatică α_2-globulinică — în kalidină, o kinină plasmatică cu acțiune vasodilatatoare), cu polivinilpirolidona, obținînd un efect vasodilatator prelungit.

În acest caz, viteza absorbției este determinată de concentrația substanței active în solvent și de coeficientul ei de repartiție între solvent și apa din țesuturi și lichidul interstițial.

În absorbția medicamentelor pot interveni și alte interacțiuni, cum este cazul estrogenilor care pot scădea permeabilitatea țesutului conjunctiv, probabil prin creșterea conținutului în acid hialuronic al substanței fundamentale, ducînd la scăderea vitezei absorbției unor substanțe.

2.2. Interacțiunea medicamentelor în faza de transport în sînge

De la locul administrării (în cazul injectării) sau după absorbția prin mucoasa tubului digestiv sau alte mucoase în cazul administrării orale) medicamentele trec de cele mai multe ori în sînge, care le mijlocește transportul în tot organismul.

Sîngele reprezintă aproximativ 7% din greutatea corpului din care aproximativ 4% este plasmă.

În cazul utilizării unor substanțe care nu difuzează în spațiile interstițiale, ci rămîn numai în sînge (de exemplu, albastrul Evans), un gram de medicament administrat la un om de 70 kg dă o concentrație sanguină de 350 mg la litru.

Substanțele ionizante circulă în sînge ca atare, în timp ce substanțele nedisociate pot circula sub formă liberă, dizolvate în plasmă sau legate de proteinele plasmatice, îndeosebi de albumine. O mare parte dintre medicamente sînt legate reversibil de proteinele plasmatice sau tisulare. Medicamentele cu caracter acid (fenilbutazona, oxifenbutazona, anticoagulantele cumarinice, salicilații, sulfonilureele, agenții uricozurici, clofibratul, sulfamidele) sînt legate în general în proporție mare de moleculele de albumină, prin una sau două legături.

Legarea medicamentelor de proteinele plasmatice, ca și afinitatea de legare a macromoleculelor biologice pentru medicamente, are o deosebită importanță farmacodinamică și terapeutică, procesele de legare influențînd toate fazele farmacocineticii: absorbția, distribuția (numai forma liberă difuzează în țesuturi), biotransformările și eliminarea. De asemenea, efectele farmacodinamice depind direct cantitativ, de echilibrul realizat între forma liberă și forma legată a

Scanned with OKEN Scanner

fiecărui medicament, numai forma liberă fiind activă farmacodinamic. Penicilina K, de exemplu, este inactivă, fiind legată de proteine în proporție de 90%. Unele substanțe pot deveni antigene prin legarea de proteine, producînd apariția de alergii medicamentoase.

Partea din substanță care se găsește sub formă legată reprezintă adesea o proporție mare din cantitatea totală administrată. Această parte legată se comportă de fapt ca o rezervă, care reglează fluctuațiile, permițînd deseori, printr-o dozare potrivită, menținerea unei concentrații eficiente între nivelul subterapeutic și cel toxic.

Ținînd seama de cele menționate, urmează în mod logic ca la dozarea fiecărui medicament să se aibă în vedere, printre altele, și procentul legării lui de proteinele plasmatice.

În cazul în care se obține saturarea capacității de legare (care este — firește — limitată) a proteinelor plasmatice, cantitatea dintr-un medicament care depășește această capacitate de legare este metabolizată sau excretată mai repede. După un timp oarecare se ajunge la un nivel plasmatic corespunzător saturării capacității de legare a substanței respective, cinetica luînd ulterior un aspect diferit de cel inițial.

Am arătat mai sus că în organism, pentru fiecare medicament administrat, se stabilește un echilibru dinamic între forma legată și cea liberă. În general, în cazul administrării unui singur medicament, fenomenul legării de macromoleculele proteice (plasmatice sau tisulare) poate fi relativ ușor elucidat. În situația utilizării asocierilor de medicamente, problema devine mai complicată, echilibrul menționat putînd fi modificat într-un sens sau altul.

În adevăr, adeseori apare fenomenul de competiție a două sau mai multe substanțe pentru aceleași locuri de fixare pe macromoleculele biologice, realizîndu-se deplasarea reciprocă, în funcție de afinitatea fiecăreia față de proteine. Ca urmare, prin asocierea a două substanțe, forma liberă (nelegată) a uneia poate crește în plasmă, crescînd deci cantitatea de substanță capabilă să reacționeze specific cu receptorii corespunzători, fapt care influențează farmacocinetica și farmacodinamia, producîndu-se adesea intensificarea acțiunii farmacodinamice. Nu rareori și efectele adverse sînt accentuate, efectul final depinzînd, de fapt, de factori multipli: ritmul administrării medicamentului care deplasează altă substanță de pe proteine, mărimea și stabilitatea dozei primului medicament, ca și de capacitatea relativă de fixare a fiecărei substanțe pe serumalbumine.

Trebuie subliniat că legarea medicamentelor de albuminele serice este foarte nespecifică, fapt pentru care substanțele pot fi deplasate competitiv din aceste legături. În general, cînd o substanță cu afinitate foarte mare (B) este asociată cu o substanță cu afinitate moderată (A), rezultă deplasarea unei părți din a doua substanță (A) cu creșterea concentrației sale plasmatice sub formă liberă. Metabolitul unei substanțe putînd acționa uneori ca agent de deplasare, procesele metabolice scad concentrația plasmatică a substanțelor, dar în același timp măresc concentrația formei libere, active.

Cel mai frecvent apar interacțiuni în privința legării de proteinele plasmatice la asocierea medicamentelor cu structuri avînd caracter acid, existînd, firește, diferențe între afinitatea fiecăreia dintre aceste substanțe pentru macromoleculele proteice.

Scanned with OKEN Scanner

Între medicamente neutre sau bazice, interacțiuni asemănătoare sînt mai rare. Citățm totuși antidepresivele triciclice, care se leagă puternic de proteinele plasmatice, putînd deplasa fenitoina, un medicament acid.

În prezent, literatura citează o serie de interacțiuni în această fază a farmacocineticii, interacțiuni dintre care citățm:

Eterul, care poate favoriza eliberarea unor alcaloizi și a sulfamidelor din legătura cu proteinele, penicilina, care poate fi deplasată de salicilat și sulfametoxipiridazina, care poate fi deplasată din legătura sa cu proteinele plasmatice de către fenilbutazonă și tolbutamidă.

Alte medicamente, care formează legături puternice cu proteinele plasmatice (oxifenbutazona, sulfinipirazona, anticoagulanții cumarinici, salicilații, probenecidul) pot deplasa sulfamidele de pe serumproteine, mărind acțiunea antibacteriană.

Alte exemple de deplasare a unor medicamente din legătura lor de proteinele plasmatice, prin asociere cu alte substanțe, le constituie accentuarea acțiunii hipoglicemiante a tolbutamidei prin asocierea cu fenilbutazonă, salicilați, sulfamide antibacteriene și accidentele hemoragice prin hipoprotrombinemie, uneori, cu sfîrșit letal, care survin la asocierea warfarinei cu fenilbutazonă, oxifenbutazonă sau clofibrat.

În mod normal, circa 98% din warfarina absorbită este legată de serumalbumine și numai 2% circulă liberă, farmacodinamic activă, avînd acțiune anticoagulantă intensă. În cazul în care un medicament administrat concomitent cu warfarina are afinitate pentru aceleași structuri ale serumalbuminelor și reduce procentul părții legate a acesteia de la 98 la 96%, concentrația liberă, farmacodinamic activă, se va dubla. Efectul echivalează cu administrarea unei doze duble de warfarină.

În cazul asocierii tolbutamidei cu sulfamide se observă întîrzierea dispariției primei substanțe din plasmă. Deși în acest caz este posibilă diminuarea metabolismului hepatic și a *clearance*-ului renal al substanței, intervine și deplasarea tolbutamidei de pe proteinele plasmatice pe proteinele tisulare, care o eliberează mai lent.

Methotrexatul, administrat în leucemii și în psoriazis grav, poate fi deplasat de pe proteinele plasmatice de către sulfamide și salicilați, substanțe cu structuri puternic acide, rezultînd mărirea toxicității (pancitopenie) (Dixon și colab., 1965).

O atenție deosebită se acordă hormonilor (tiroxina, insulina, corticosteroizii), care în mod normal sînt transportați în mare parte legați de proteinele plasmatice, dar pe care unele medicamente îi pot deplasa din aceste legături. Citățm în acest sens substanțele antiinflamatoare (salicilați, fenilbutazonă, indometacina care deplasează cortizonul avînd ca rezultat probabil o creștere a difuziunii acestuia în țesuturi. S-a sugerat că derivații de sulfoniluree deplasează insulina din legăturile cu proteinele tisulare pancreatice și cu cele plasmatice.

Este interesant de amintit că și unele substanțe endogene pot fi deplasate de pe legăturile proteice prin administrarea medicamentelor cu caracter acid.

Scanned with OKEN Scanner

Astfel, bilirubina, legată în mod normal în proporţie mare de proteinele plasmatice, poate fi deplasată din aceste legături de sulfamide sau salicilaţi. Astfel de medicamente pot produce icter, ca în perioada neonatală (Silverman şi colab., 1956).

2.3. Interacţiunea medicamentelor în faza difuziunii în ţesuturi

Din sînge, medicamentele trec în lichidul extravascular, străbătînd pereţii capilarelor, fenomen care este posibil la nivelul celulelor şi al substanţelor intercelulare. Prin celule pot trece substanţe cu greutate moleculară de cel mult 350, în timp ce prin substanţa intracelulară pot trece substanţe cu greutate moleculară pînă la 60 000 prin fenomenul de ultrafiltrare, fără cheltuială de energie.

Difuziunea medicamentelor prin peretele capilarelor este influenţată de diametrul vaselor, de gradul de oxigenare a ţesuturilor precum şi de proprietăţile fizico-chimice ale substanţelor administrate (de exemplu iodul, care difuzează în două minute în lichidul intercelular).

Difuziunea medicamentelor prezintă aspecte particulare la nivelul lichidului cefalorahidian şi al circulaţiei fetale. Bariera hematoencefalică este uşor permeabilă pentru substanţele liposolubile (barbiturice, narcotice) şi cele slab ionizate. Substanţele bazice ionizate (derivaţi cuaternari de amoniu, adrenalină) nu trec în lichidul cefalorahidian. Meningele inflamat este în general mai permeabil decît în stare normală.

Unele medicamente pot străbate placenta, trecînd din circulaţia maternă în cea fetală. Fenomenul are o importanţă deosebită pentru substanţele care pot influenţa dezvoltarea morfologică normală a fătului.

Substanţele care străbat pereţii capilarelor pot difuza numai în lichidul extracelular sau în acesta şi în spaţiul intracelular. Lichidul extracelular (intercelular, interstiţial) reprezintă 15% din greutatea corpului (aproximativ 10 kg pentru un adult de 70 kg). Un gram dintr-o substanţă care difuzează în sînge şi în lichidul extracelular realizează o concentraţie de 100 mg/l plasmă. Din acest grup fac parte iodurile, derivaţi cuaternari de amoniu etc.

Spaţiul intracelular reprezintă 50% din masa corpului. Un gram dintr-o substanţă care difuzează în toate cele trei spaţii hidrice (intravascular, interstiţial şi intracelular) realizează o concentraţie de 25—30 mg/l plasmă. În acest fel se comportă salicilaţii, ureea, alcoolul.

Pentru difuziunea intracelulară substanţele străbat membrana celulară, care este un complex lipoproteic polarizat.

Moleculele substanţelor organice lipsite de grupări lipofile străbat membrana cu dificultate, în timp ce moleculele neutre, cu greutate moleculară mică, difuzează mai uşor. Pentru ioni, membrana are o permeabilitate selectivă.

Procesul difuziunii medicamentelor prin membrana celulară este influenţat şi de gradul de disociere a substanţelor, medicamentele organice ionizate difuzînd în general greu prin membrana celulară.

Scanned with OKEN Scanner

Mediul intracelular fiind de obicei mai acid decît plasma, bazele slabe ating concentrații intracelulare mai mari decît acizii slabi.

Pătrunderea substanțelor din lichidul interstițial în mediul intracelular se face prin difuziune simplă sau prin difuziune de schimb. Difuziunea simplă este datorită diferenței de concentrație a unei substanțe pe cele două fețe ale membranei sau diferenței de potențial electric, în timp ce în difuziunea de schimb intervine o substanță intermediară care facilitează transportul prin membrană.

Difuziunea intracelulară a substanțelor este influențată de tensiunea superficială, de existența unor transportori, de sarcina electrică a membranei și a substanței etc.

În procesul distribuirii medicamentelor în organism se pot întîlni trei aspecte distincte:

1. Unele medicamente se difuzează uniform în toate țesuturile (narcotice, alcool).

2. Cele mai multe medicamente se distribuie electiv în anumite țesuturi, datorită faptului că permeabilitatea membranelor celulare ale diferitelor țesuturi nu este asemănătoare pentru aceeași substanță fapt ce determină o repartizare neuniformă, adesea selectivă, a aceleiași substanțe în țesuturi diferite. De exemplu, iodul care se acumulează selectiv în glanda tiroidă, sărurile de mercur în rinichi, narcoticele în țesuturile bogate în lipide, calciul și fosforul în oase, fierul în celulele sistemului reticulohistiocitar.

3. Unele medicamente difuzează inițial corespunzător proprietăților lor fizico-chimice, după care se redistribuie. Astfel, barbituricele cu acțiunea de durată foarte scurtă, după administrare intravenoasă, difuzează repede în creier datorită conținutului ridicat în grăsimi al acestui organ.

Ulterior, substanțele trec repede în sînge și de aici în alte țesuturi bogate în lipide, de unde, treptat ajung în sînge, urmînd a fi eliminate sau metabolizate.

În ceea ce privește viteza difuziunii medicamentelor în țesuturi trebuie menționat că, în general, dacă un țesut se echilibrează repede cu plasma, concentrația unei substanțe în acel țesut crește în raport cu concentrația plasmatică, și invers, cînd concentrația substanței în plasmă scade, scade și concentrația în țesutul respectiv. În cazul tiobarbituricelor, acestea dispar rapid din țesutul nervos, datorită redistribuirii în alte țesuturi, care se echilibrează mai încet cu plasma.

Aspectele descrise se întîlnesc în țesuturile normale, în timp ce în țesuturile cu modificări patologice distribuirea medicamentelor poate avea aspecte particulare, cum este cazul sulfamidelor și antibioticelor, care difuzează cu greutate în țesuturile cicatriceale.

În general, concentrația realizată de un medicament în țesuturi depinde de doza administrată și de viteza absorbției, metabolizării și eliminării.

În cazul asocierii medicamentelor pot apărea modificări ale procesului difuziunii, modificări ce se datoresc uneori influențării permeabilității celulare. Ca un exemplu edificator al acestui mecanism, citățm latența acțiunii hipnotice a barbitalului care este diminuată prin asociere cu eserina. După Greig și Mayberry (1951), fenomenul se explică prin creșterea vitezei de pătrundere a barbitalului în țesutul nervos, sub influența eserinei.

Scanned with OKEN Scanner

Referitor tot la barbiturice, somnul pentobarbitalic este potențat la șobolan prin asocierea diferitelor antihistaminice, mai ales cu Ambodryl. Lightstone și Nelson (1954), dozînd pentobarbitalul în creier, la animale tratate și la martor, ajung la concluzia că antihistaminicul mărește difuzibilitatea barbituricului la nivel cerebral.

Alteori se produc modificări ale distribuirii medicamentelor în cele trei compartimente hidrice.

Se știe că modificarea pH-ului, indusă prin procese metabolice sau prin medicamente, nu este egală în compartimentele extra- și intracelular. În aceste condiții, datorită difuziunii neionice, se va produce o trecere selectivă a medicamentelor dintr-un compartiment în altul. Astfel, un medicament acid se acumulează în compartimentul mai alcalin, în timp ce un medicament bazic, în compartimentul mai acid. Rezultă că datorită acestui fenomen se pot produce modificări în concentrația plasmatică și tisulară a unor medicamente, fără a interveni concomitent modificări în absorbție sau eliminare.

În acest sens sînt edificatoare două exemple. Fenobarbitalul, care acționează intracelular, realizează o concentrație plasmatică mai mică în acidoză, difuzînd în celule și acționînd mai intens. Efect opus se obține prin administrarea bicarbonatului de sodiu (Waddell și Butler, 1957). În mod opus, mecamilamina, bază slabă, avînd locul de acțiune extracelular, are efect hipotensiv mai intens în acidoză, cînd nivelul său plasmatic este mai mare (Payne și Rowe, 1957).

2.4. Interacțiunile medicamentelor în faza biotransformărilor

Această etapă a cineticii medicamentelor constituie unul din obiectivele importante ale cercetării farmacodinamice, întrucît transformările suferite de medicamente în organism condiționează uneori în mare măsură acțiunea farmacodinamică. Cunoașterea transformărilor constituie etapa preliminară a studiului mecanismului biochimic al acțiunii și contribuie la diagnosticul unor intoxicații.

Unele medicamente introduse în organism își pot menține structura inițială, fiind eliminate neschimbate, cum este cazul cu substanțele hidrofile, ca de exemplu: substanțele anorganice, unele narcotice (eterul), penicilina, acizi organici etc. Multe medicamente sînt supuse unor procese metabolice variate, suferind transformări structurale, care duc la apariția mai multor derivați cu structuri mai mult sau mai puțin apropiate.

Astfel, aminofenazona se elimină sub formă de acid rubazonic, antipiriluree, aminoantipirină și acetilantipirină. Salicilații se elimină sub formă de sulfo- și glicuronoconjugați, acid saliciluric și acid gentizic.

Transformările medicamentelor în organism pot duce la activarea sau inactivarea acestora. Citățm în acest sens prontozilul, care este activat prin transformare în paraaminobenzosulfonamidă, și derivații de arsen pentavalent în arsfenoxizi.

Procesul activării poate fi util pentru practică sub diferite aspecte. De exemplu, cloramfenicolul, substanță cu gust amar foarte intens, poate fi ad-

Scanned with OKEN Scanner

ministrat sub formă de ester palmitic, derivat greu solubil, care este convertit lent în cloramfenicol sub formă activă, realizîndu-se în acest fel şi o acţiune prelungită.

Inactivarea medicamentelor poate fi parţială sau totală. Este de subliniat că cele mai multe reacţii prin care medicamentele sînt transformate în organism duc la apariţia de derivaţi cu toxicitate mai mică decît substanţele iniţiale sau care se elimină mai uşor, fapt pentru care aceste reacţii pot fi socotite ca reacţii de detoxifiere. Pentru unele substanţe, transformările suferite în organism duc la apariţia de derivaţi inactivi din punct de vedere farmacodinamic, dar care nu sînt mai puţin toxici (de exemplu, acetilarea sulfamidelor).

În unele cazuri, transformările medicamentelor pot duce la apariţia de produşi cu efecte nedorite.

Transformările medicamentelor în organism sînt condiţionate de factori ca: structura substanţelor, specia, vîrsta, pentru unele substanţe existînd deosebiri importante în ce priveşte transformările la diferite specii de animale (tabelul 1). Această constatare implică multă prudenţă mai ales în extrapolarea rezultatelor experimentale la om.

TABELUL 1

Metaboliţii sulfadimetoxidiazinei în urina diferitelor specii animale (valori exprimate în % din cantitatea totală găsită în urină)

Specia	N_4-acetilderivat	Substanţă intactă (inclusiv metaboliţi liposolubili şi neacetilaţi)	Glucuronid conjugatul
Om	10	10	80
Şobolan	60	40	—
Iepure	80	13	7
Cobai	70	30	—
Capră	20	80	—
Vacă	75	25	—

Transformările suferite de medicamente în organism sînt de multe ori rezultatul unor reacţii întîlnite în căile metabolice fiziologice, ca şi al adaptării unor sisteme enzimatice la condiţiile create prin prezenţa medicamentelor.

Faţă de numărul foarte mare al medicamentelor folosite în terapeutică, organismul utilizează foarte puţine căi şi reacţii chimice care au ca rezultat metabolizarea lor.

Locul transformărilor medicamentelor în organism poate fi diferit, unele medicamente suferind transformări la locul de administrare, îndeosebi la nivelul tubului digestiv. Rezultatul poate fi activarea medicamentului (triglicerida acidului ricinoleic din uleiul de ricin liberează acid ricinoleic, cu acţiune purgativă); neutralizarea (de exemplu, substanţele alcalinizate); solubilizarea unor substanţe greu solubile; descompunerea (insulina, adrenalina, penicilina G).

În sînge, unele medicamente suferă transformări chimice (de exemplu, procaina este hidrolizată în APAB şi dietilaminoetanol). Altele se combină cu proteinele, putînd căpăta proprietăţi antigenice.

Scanned with OKEN Scanner

Unele medicamente sînt transformate la locul unde acţionează sau la locul de eliminare, dar şi în alte ţesuturi, îndeosebi în ficat, rinichi şi splină. Ficatul are un rol deosebit în detoxifierea unui mare număr de substanţe, funcţia sa antitoxică fiind esenţială pentru desfăşurarea normală a multor procese fiziologice. Această funcţie se exercită prin conjugarea diferitelor substanţe cu metaboliţi ai proceselor fiziologice, avînd ca rezultat neutralizarea sau inactivarea lor.

Astăzi se cunosc numeroase tipuri de biotransformări ale medicamentelor: oxidare, hidroxilare, hidroliză, reducere, ciclizare, conjugări (sulfo-, glicurono-, glicocoloconjugare, acetilare), metilare etc.

În prezent se acordă atenţie deosebită sistemelor oxidazice microzomale, foarte active la nivelul ficatului, dar şi în rinichi şi creier.

Sistemele oxidative microzomale sînt protejate de o barieră lipidică pe care o pot străbate numai substanţele liposolubile.

Aceste sisteme enzimatice metabolizează numeroase substanţe străine organismului, substanţe toxice din alimente sau produse de procesele bacteriene în intestin şi unii compuşi naturali, fiziologici (amine biogene, steroizi, lipide). Alţi produşi biologici endogeni sînt metabolizaţi de enzime specifice care sînt localizate în alte fracţiuni ale celulei hepatice. Astfel, 1-fenilalaninhidroxilaza a fost evidenţiată în supernatantul obţinut din homogenatele de ficat, după centrifugare. De altfel, liposolubilitatea metaboliţilor endogeni este scăzută, aceste substanţe neputînd pătrunde — din această cauză — în interiorul microzomilor.

Cercetînd metabolizarea diferitelor substanţe la animale situate pe trepte deosebite ale evoluţiei filogenetice. Brodie a constatat că speciile care excretă substanţe liposolubile ca atare, deci nemetabolizate, nu posedă sisteme enzimatice microzomale (de exemplu, peşti şi amfibii). Astfel de enzime sînt inutile, întrucît excreţia substanţelor liposolubile se face la nivelul branhiilor şi pielii, în mediul apos în care trăiesc. La vertebratele superioare, terestre, însă, sistemele oxidative şi de conjugare microzomale reprezintă mijlocul de a îndepărta substanţele liposolubile şi efectele lor, transformîndu-le în substanţe hidrosolubile.

La nou-născuţii mamiferelor enzimele care metabolizează medicamentele nu sînt încă dezvoltate. De aceea substanţele care nu pot fi executate prin rinichi decît după oxidare sau conjugare sînt toxice pentru nou-născuţi.

Sistemele oxidazice microzomale nu prezintă specificitatea strictă pentru substrat. Multe sisteme oxidazice utilizează oxigenul molecular şi efectuează transportul hidrogenului prin NADP. Sistemele oxidazice microzomale produc şapte tipuri de biotransformări (C-hidroxilare alifatică, C-hidroxilare aromatică, N-oxidare, S-oxidare, O-dealchilare, N-dealchilare, deaminare), substanţele metabolizate fiind de obicei liposolubile. După concentrarea acestora, la nivelul reticulului endoplasmic, urmează modificări diferite în structura chimică, care au drept rezultat apariţia de substanţe mai hidrofile, uşor de eliminat pe cale renală. În acelaşi timp, metaboliţii eliminaţi prin filtrare glomerulară nu pot fi reabsorbiţi în tubii renali, fiind excretaţi ca atare sau — dacă au primit o grupare—OH, —COOH, —NH_2 primar — după conjugare cu un grup hidrofil potrivit.

Scanned with OKEN Scanner

Sistemele oxidazice microzomale, ca şi alte sisteme enzimatice, pot fi inhibate sau activate de diferite substanţe, diminuarea activităţii lor putîndu-se realiza prin substanţe cu efect inhibitor sau prin intoxicaţie.

Biotransformările medicamentelor pot fi modificate prin asocieri de substanţe cu efecte farmacodinamice diferite.

Cunoscînd frecvenţa asocierilor în practica terapeutică şi faptul că modificările care se produc în etapa biotransformărilor pot influenţa mai mult sau mai puţin intens efectele farmacodinamice, dar şi pe cele adverse, reiese necesitatea studierii mai atente a acestor aspecte. Ca idee generală, trebuie subliniat că, în mod obişnuit, modificările acţiunilor medicamentelor datorită diferitelor asocieri, se referă la aspecte de ordin cantitativ (privind intensitatea şi durata acţiunii) şi nu calitativ. Cu alte cuvinte, prin asocieri de medicamente care influenţează etapa biotransformărilor se poate obţine intensificarea sau diminuarea şi prelungirea sau scurtarea duratei acţiunilor farmacodinamice proprii ale uneia sau mai multor substanţe asociate, dar nu modificarea tipului de efecte. Pentru terapeutică, consecinţele sînt deosebit de importante, fiind necesară, după împrejurări, fie diminuarea unor doze — în vederea evitării efectelor adverse, fie creşterea dozelor — pentru obţinerea acţiunilor terapeutice utile, dar şi renunţarea la anumite asocieri sau căutarea şi recomandarea altora.

Din cele prezentate reiese clar că interacţiunile medicamentelor în această etapă a farmacocineticii sînt determinate de influenţarea vitezei biotransformărilor.

2.4.1. Întîrzierea (inhibiţia) metabolizării medicamentelor

Fenomenul, destul de des întîlnit în terapeutică, este foarte important, ducînd la intensificarea efectelor farmacodinamice şi la creşterea incidenţei şi gravităţii efectelor adverse.

Durata de acţiune a inhibitorilor enzimatici este în general mai scurtă decît a stimulatorilor, menţinîndu-se 1—24 de ore. Există şi cazuri particulare, de exemplu, ac. p-aminosalicilic, care are activitate inhibitorie enzimatică numai după ce este administrat timp de mai multe zile; tetraclorura de carbon, care la şobolan produce diminuarea activităţii enzimelor microzomale, metabolizarea fenobarbitalului la p-hidroxifenobarbital, fiind încă diminuată la 48 de ore după tetraclorură de carbon (Glasson, 1968).

SKF-525 A (esterul difenil-2, 2-butirat de dietilaminoetil), substanţă folosită numai în cercetări experimentale, nu are acţiune hipnotică sau analgezică proprie.

Substanţa inhibă sistemele oxidante, microzomale, sistemul glucuronidării şi esteraza plasmatică ce deesterifică procaina, iar dacă se asociază cu barbiturice, cu morfină sau metadonă, potenţează efectul hipnotic la şoarece (Cook şi colab., 1954), respectiv efectul analgezic la şobolan (Cook şi colab., 1953).

La cîine, SKF-525 A în doză de 15 mg/kilocorp prelungeşte somnul produs de hexobarbital (30 mg/kilocorp) de la 90 de minute la 8 ore.

Scanned with OKEN Scanner

SKF-525 A prelungeşte, de asemenea, efectele efedrinei şi aminopirinei (Brodie şi colab., 1967). Potenţarea se explică prin inhibarea metabolizării barbituricelor şi analgezicelor la nivelul ficatului. În acest sens pledează şi constatarea că SKF-525 A nu influenţează evident efectul barbitalului, substanţă care, în mod normal, este metabolizată în proporţii foarte reduse.

Inactivarea metabolică, ce se face la alte niveluri decît reticulul endoplasmic, poate fi inhibată de alte medicamente. Se cunosc cazuri letale ca urmare a administrării simultane de inhibitori ai monoaminooxidazei (IMAO) (MAO este prezentă în mitocondrii) şi un medicament cu structură aminică, la doze netoxice, de exemplu, amfetamina, petidina, nortriptilina, amitriptilina sau alimente bogate în amine (brînză, extract de carne etc.).

Biotransformarea tolbutamidei este întîrziată prin asociere de feniramidol, bishidroxicumarină, fenilbutazonă, sulfafenazol, ac. acetilosalicilic.

Metabolismul bishidroxicumarinei este inhibat de feniramidol, cel al warfarinei de disulfiram. Anticoagulantele de sinteză sînt metabolizate mai lent la om dacă se administrează asociate cu fenilbutazonă şi oxifenbutazonă (Weiner şi colab., 1965).

La rîndul său, bishidroxicumarina inhiba parahidroxilarea fenitoinei la om, efect demonstrat şi pentru izoniazidă, fenilbutazonă, sulfafenazol, ac. p-aminosalicilic, disulfiram.

Metilfenidatul, avînd structură similară cu SKF-525 A, inhibă metabolizarea multor substanţe, printre care primidona, fenobarbitalul, fenitoina, etilbiscumacetatul.

Unii hormoni şi unele substanţe hormonale au acţiune de inhibiţie a metabolizării medicamentelor. Substanţele gestagene interferează cu biotransformarea petidinei, promazinei. Prednisolonul inhibă metabolizarea hepatică a ciclofosfamidei, hidrocortizonul şi testosteronul pe cea a nortriptilinei. Dintre antibiotice, triacetiloleandomicina poate inhiba metabolizarea ergotaminei.

2.4.2. Accelerarea (stimularea) metabolizării medicamentelor

Terapeutica modernă cunoaşte numeroase cazuri de stimulare a metabolizării unui medicament prin asociere cu alte substanţe. Spre deosebire de cazul precedent (2.4.1.) în această situaţie se înregistrează acţiuni corespunzătoare unei subdozări a medicamentelor în cauză, observîndu-se deci diminuarea efectelor farmacodinamice şi toxice. Cunoaşterea efectului asocierilor va permite o atitudine corespunzătoare, menită să asigure eficienţa terapeutică.

Accelerarea metabolizării medicamentelor este consecinţa stimulării, de către unele substanţe, a sintezei şi activităţii unor sisteme enzimatice implicate în diferite tipuri de biotransformări. Fenomenul, denumit de „inducţie enzimatică", este bine cunoscut, îndeosebi în ce priveşte enzimele reticulului endoplasmatic, a căror activitate poate creşte în unele cazuri de cîteva ori, fenomen care generează adesea cauza instalării toleranţei la unele medicamente.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 2

Substanțe care stimulează activitatea enzimelor implicate în metabolizarea medicamentelor (după Miachon și Revol, 1968)

Grupul farmacodinamic	Substanțe testate ca stimulatori enzimatici
Hipnotice și sedative	Barbiturice Glutetimida Clorobutanol Uretan Etanol Cloral hidrat
Narcotice	Protoxid de azot Eter Cloroform Halotan
Stimulante ale SNC	Nicetamida Pentetrazol Amfetamina
Anticonvulsivante	Fenitoina Trimetadiona
Tranchilizante și neuroleptice	Meprobamat Clorpromazina Promazina Clordiazepoxid
Hipoglicemiante	Tolbutamida
Antiinflamatoare	Carbutamida Fenilbutazona
Miorelaxante	Zoxazolamina
Analgezice și analgezice-antipiretice	Aminofenazona Morfina
Hormoni steroizi și substanțe înrudite	Testosteron 4-Clortestosteron Metiltestosteron Cortizon Prednisolon ACTH Estradiol Progesterona
Hormoni tiroidieni	Tiroxina
Hidrocarburi policiclice aromatice	3-metilcolantren 3,4-benzpiren 1,2,5,6-dibenzantracen

Scanned with OKEN Scanner

În cazul în care inducţia unor sisteme enzimatice printr-un medicament are consecinţe asupra metabolizării altor substanţe, se poate vorbi în mod justificat de toleranţă încrucişată. Trebuie precizat că în unele cazuri metabolismul medicamentului care activează enzimele este el însuşi modificat, de exemplu, după administrarea fenilbutazonei, aminofenazonei, imipraminei, meprobamatului, zoxazolaminei. Alteori o substanţă activează sisteme enzimatice care nu participă la metabolizarea ei, de exemplu, clorpromazina, care nu activează propriul său metabolism, ci pe cel al hexobarbitalului, sau barbitalui, stimulator enzimatic nespecific care este excretat nemodificat.

Creşterea cantităţii de enzime în legătură cu reticulul endoplasmic poate fi observată la animalele de laborator la care am administrat substanţele respective minimum 24 de ore, uneori timp de mai multe zile la rînd, pînă cînd efectele farmacodinamice tipice diminuează. Acest efect de inducţie se menţine uneori mult timp. Astfel, efectul stimulator al glutetimidei asupra metabolismului pentobarbitalului durează circa patru zile, acţiunea stimulatoare a barbituricelor dispare complet după una pînă la patru luni, în timp ce efectul inductiv al cafeinei asupra unor enzime microzomale hepatice se menţine numai două zile.

Inducţia enzimatică este asociată cu creşterea greutăţii ficatului, cu mărirea producerii de proteine microzomale şi de citocrom P-450. Fenomenul de inducţie este diminuat sau blocat de inhibitorii sintezei RNA şi ai proteinelor (actinomicina şi etionina).

Fenomenul inducţiei enzimatice a fost studiat mai ales experimental, pentru motive uşor de înţeles şi este produs de un mare număr de substanţe din grupele: narcotice, hipnotice, sedative, tranchilizante, antidepresive, analgezice, antiinflamatoare, şi uricozurice, anticonvulsivante, derivaţi de sulfoniluree, analentice, miorelaxante, antihistamice, derivaţi sterolici, insecticide, erbicide, coloranţi etc.

Este posibil ca fenomenul inducţiei enzimatice să fie mai frecvent decît se cunoaşte în prezent. Aspecte noi vor putea fi cunoscute prin extinderea şi îmbunătăţirea cercetărilor în acest domeniu. Astfel, s-a arătat că insecticidele cu structură de hidrocarburi clorurate sînt inductori enzimatici puternici, acţiunea lor fiind de lungă durată (uneori luni de zile), datorită marii lor liposolubilităţi şi depozitării în ţesutul adipos. Este evident că cercetările privitoare la inducţia enzimatică, efectuate pe animale ţinute în cuşti sau în medii în care s-a făcut dezinsecţia cu hidrocarburi clorurate, nu pot da rezultate scontate. O interacţiune de acest tip a fost descrisă şi la om, la muncitorii expuşi la clorfenotan (DDT) şi gamexan (lindan), la care s-a observat accelerarea metabolizării fenazonei.

Este interesant de subliniat că multe medicamente care produc inducţia enzimatică pot inhiba anterior aceleaşi sisteme enzimatice, acţionînd deci bifazic. S-a observat şi fenomenul invers, majoritatea inhibitorilor enzimatici producînd — în anumite condiţii — efecte stimulatoare. Exemplul tipic este substanţa SKF — 525 A inhibitor enzimatic clasic, care produc activarea enzimelor la două zile după administrare. În acelaşi fel se comportă clorciclizina, glutetimida, fenaglicodolul. Pe baza comportării în condiţii obişnuite, se consideră totuşi că unele substanţe sînt mai ales stimulatoare ale activităţii, de

Scanned with OKEN Scanner

exemplu, fenobarbitalul, meprobamatul, uretanii, neavînd de loc sau avînd slabă acțiune inhibitoare. Alte substanțe sînt predominant inhibitoare: iproniazida, imipramina, azaciclonol, catron, nialamida, triparanol, cloramfenicol.

Din cunoștințele acumulate pînă în prezent în acest domeniu reiese că cele mai multe medicamente care modifică activitatea enzimelor au acțiune nespecifică, influențînd metabolismul unui număr mare de substanțe, cu structură și activitate farmacodinamică variate. În acest sens metabolismul meprobamatului este accelerat de hipnotice, tranchilizante și de nicetamidă.

Diferiți autori care au studiat fenomenul inducției enzimatice au subliniat existența unei relații calitative doză-efect. În general, în condiții experimentale, dozele mici nu produc acest fenomen, care apare, la doze mari, adesea superioare celor utilizate în terapeutică, de exemplu, 70—100 mg/kilocorp pentru fenobarbital, 150—200 mg/kilocorp pentru meprobamat, 15 mg/kilocorp pentru clorpromazină, 125 mg/kilocorp pentru cafeină.

Cu toate acestea, în clinică s-au observat numeroase cazuri de accelerare a biotransformărilor în urma asocierii medicamentelor în doze terapeutice. Astfel, diminuarea concentrației plasmatice a fenitoinei este produsă de asocierea cu 120 mg fenobarbital pe zi. Doza de 210 mg fenobarbital repartizată în trei zile stimulează metabolizarea griseofulvinei.

Aceeași importanță o are mărirea și repetarea dozelor. Astfel, mărind treptat doza de clorpromazină administrată ca pretratament, apare mai evident efectul de diminuare a narcozei barbiturice. Mărirea treptată a dozelor și repetarea administrării fenaglicodolului sau tiopentalului produc mai evident diminuarea toxicității stricninei. În același sens s-a observat că activitatea enzimatică este stimulată timp de o săptămînă după o singură doză de fenobarbital în timp ce administrarea repetată a substanței timp de șase săptămîni duce la o stimulare de cca. patru luni.

Considerînd necesar a sublinia că, în prezent, cunoștințele privind inducția enzimatică la om sînt mai restrînse decît la animale și dată fiind frecvența foarte mare a fenomenului la animalele de laborator, este de așteptat ca el să fie prezent și la om, în numeroase cazuri.

În acest capitol prezentăm cîteva exemple de stimulare a metabolizării unor medicamente prin inducție enzimatică, în cuprinsul lucrării fiind discutate și alte asocieri.

În terapia anticoagulantă, hidroxilarea derivaților cumarinici este stimulată la om prin asociere cu barbiturice, rezultînd, de fapt, o acțiune antagonică, de diminuare a acțiunii hipoprotrombinizante, uneori periculoasă pentru pacienți.

În tratamentul epilepsiei, fenobarbitalul activează metabolizarea fenitoinei, înregistrîndu-se o diminuare a acțiunii acesteia mai mică însă decît cea scontată prin această asociere și aceasta datorită faptului că fenobarbitalul însuși are efect anticonvulsivant.

Fenobarbitalul produce diminuarea nivelului plasmatic al griseofulvinei. Barbituricele, fenilbutazona, glutetimida stimulează metabolizarea amidopirinei. Fenobarbitalul și insecticidele accelerează biotransformările glucocorticoizilor, hormonilor estrogeni, gestageni și androgeni. Fenobarbitalul stimulează metabolismul biohidroxicumarinei și desipraminei (Burns și Conney, 1965).

Scanned with OKEN Scanner

S-a studiat influenţarea activităţii enzimatice de către hormoni presupunîndu-se chiar că efectul substanţelor inductoare s-ar exercita prin intermediul hormonilor. S-a observat însă că fenomenul inducţiei se menţine şi la animale castrate, hipofizectomizate sau surenalectomizate. Este posibil ca unele medicamente să stimuleze axul hipofizosuprarenal şi să favorizeze astfel producerea de hormoni steroizi, care interferează cu metabolizarea medicamentelor.

2.5. Interacţiunea medicamentelor în faza fixării pe receptori

Unul din factorii care influenţează acţiunea medicamentelor este fixarea lor la locul de acţiune.

Medicamentele pot acţiona la suprafaţa sau în interiorul celulelor, în cazul acţiunii la suprafaţă, fiind posibil un efect repartizat pe toată membrana celulară sau numai pe o parte a sa.

Se ştie că substanţele narcotice, hidrogenul sulfurat, acidul cianhidric (sol. 1%) nu au efect cînd sînt injectate intracelular (prin microinjecţii), în timp ce, dacă sînt puse în contact cu membrana celulară, produc un efect propriu (narcoză, moartea celulei). Aceste fapte pledează pentru existenţa unei acţiuni localizate exclusiv pe membrana celulară.

Medicamentele pot acţiona şi în interiorul celulelor, asupra unor substanţe sau fracţiuni intracelulare. În general, fiecare substanţă chimică reacţionează numai cu unii din componenţii celulei şi nu cu celula în întregime. În acest sens, Ehrlich (1892) a formulat ideea că în celule există „receptori", cu „grupări receptoare", care interacţionează cu „grupările active" ale diferitelor substanţe. Mai tîrziu (1913) el a emis regula *corpora non agunt nisi fixata*. În concepţia modernă, receptorii sînt molecule specifice sau complexe biochimice dispuse pe suprafaţa sau în interiorul celulelor, pe care se pot fixa reversibil sau ireversibil substanţele fiziologice sau medicamentele, rezultînd o acţiune fiziologică sau farmacodinamică.

Interacţiunea dintre o substanţă şi un receptor duce la formarea unui complex substanţă-receptor, care este un fenomen dinamic. Formarea complexului este urmată adesea de apariţia unui efect farmacodinamic tradus prin activarea sau inhibiţia unei funcţii. Legarea unei substanţe de un receptor nu este urmată totdeauna de efect farmacodinamic.

În formarea complexului substanţă-receptor pot interveni diferite tipuri de legături. Legătura covalentă (energia ei =20—100 Kcal/mol) dă un complex foarte stabil, care disociază greu în condiţii biologice. În general, o legătură a cărei energie depăşeşte 10 Kcal/mol nu poate fi ruptă, la temperatura corpului, decît prin intervenţia altor substanţe cu grupări active asemănătoare.

În cazul legăturilor ionice, forţa de atracţie între sarcinile de semn contrar este proporţională cu mărimea sarcinilor şi cu pătratul distanţei dintre centrele particulelor. În general, energia legăturii ionice este aproximativ 5 Kcal/mol, avînd valoare apropiată de aceea a legăturii de hidrogen.

Scanned with OKEN Scanner

Legăturile Van der Waals au energie mică (aproximativ 0,5 Kcal/mol), fiind mai puțin stabile. O singură legătură ionică de hidrogen sau Van der Waals nu poate forma un complex stabil.

Stabilitatea complexului substanță-receptor este condiționată de existența unor asemenea legături în mai multe puncte.

Formarea complexului substanță-receptor la nivelul membranei celulare poate avea ca efect modificarea proprietăților fizico-chimice ale acesteia și influențarea diametrului porilor ei, urmate de schimbări de permeabilitate.

Substanțele chimice pot acționa la acest nivel molecular. Potrivit proprietăților lor fizico-chimice, pot reacționa cu proteinele celulare, cu unele enzime, cu mediatorii chimici sau cu unii metaboliți.

Ca și în alte etape ale farmacocineticii, fixarea medicamentelor pe receptori poate prezenta aspecte particulare în cazul administrării asociate a două sau mai multe substanțe.

Această problemă a fost analizată de Veldstra (1948, 1956), care consideră că substanțele care prezintă analogii structurale au afinitate diferită pentru unii receptori. După acest autor, intensitatea efectului farmacodinamic principal al unei substanțe este dependentă, printre altele, de diferite localizări ale ei în organism, denumite „locuri de pierdere", altele decît receptorii specifici. Cu alte cuvinte, dacă o substanță *A* are o mare afinitate pentru aceste „locuri de pierdere" la o anumită doză, nu va putea atinge concentrația eficientă la nivelul receptorilor responsabili de acțiunea specifică și deci nu va produce efectul farmacodinamic caracteristic. Asociind o substanță *B*, cu afinitate mai mare decît *A* pentru „locurile de pierdere", se va diminua fixarea lui *A* pe aceste locuri, permițînd unui număr mai mare de molecule din *A* să se fixeze pe receptorii specifici și să producă efectul farmacodinamic la doze mai mici.

Acest mecanism se întîlnește în cazul asocierii 1-metadonei sau petidinei cu unele antispastice cu structuri analoage, dar fără acțiune analgezică. La șoarece, aceste asocieri au produs intensificarea efectului analgezicelor (Angibeaud și colab., 1956).

Este posibil și un alt tip de interacțiune la nivelul receptorilor. Unele medicamente (*A* — vezi tabelul 3) produc un efect farmacodinamic în urma combinării cu anumiți receptori. Pentru apariția efectului este necesară o anumită concentrație de *A* avînd o anumită afinitate (*R*). Deci, formarea complexului substanță *A* — receptor este urmată de un răspuns. Alte medicamente (*B*) au afinitate mare pentru receptori (*K*), cu care formează un complex, dar acesta nu este urmat de apariția unui efect farmacodinamic. În cazul asocierii a două medicamente de tip diferit, dacă concentrația substanței de tip *B*, sau afinitatea ei este mai mare decît *A*, ultima substanță nu va produce efect farmacodinamic, nefiind posibilă fixarea sa pe receptori și formarea complexului corespunzător.

Menționăm cîteva exemple care ilustrează cele afirmate: Tubocurarina și galamina împiedică fixarea acetilcolinei pe receptorii colinergici de la nivelul plăcii motorii. Fentolamina și fenoxibenzamina se opun accesului noradrenalinei la nivelul α-receptorilor adrenergici. Propranololul antagonizează specific efectele stimulatoare ale isoprenalinei asupra receptorilor β-adrenergici.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 3

Interacţiunea medicamentelor la nivelul receptorilor

Substanţa A+k
Receptor ⟶ Substanţa A — receptor ⟶ Complex ⟶ Răspuns

Substanţa B+K
Receptor ⟶ Substanţa B — receptor ⟶ Complex ⟶ Lipsa răspunsului

Receptori	*Substanţe tip A*	*Substanţe tip B*
Alfa-adrenergici vasculari	Noradrenalina	Fentolamina
Beta-adrenergici vasculari	Isoprenalina	Propanolol
Nodul sino-atrial	Acetilcolină	Atropină
Placa motorie	Acetilcolină	Tubocuranină
Neuron adrenergic	Noradrenalină	Guanetidină

Guanetidina diminuează depozitele de noradrenalină din neuronii adrenergici. Amfetamina şi imipramina înlătură atît guanetidina, cît şi noradrenalina din neuroni, producînd, fie hipertensiune, cînd sînt eliberate cantităţi mari de catecolamine, fie lipsa efectului hipotensiv al guanetidinei, dacă accesul acesteia la receptori nu mai este posibil (Leismann şi colab., 1963). Hipertensiunea care poate apărea după asemenea asocieri poate fi blocată prin administrarea de blocante α-adrenergice.

Există şi situaţii de sinergism datorite acţiunii asupra aceloraşi receptori. Astfel, tubocurarina şi galamina sînt potentate prin asocieri cu antibiotice care au acţiune curarizantă proprie (streptomicina, neomicina, polimixina) sau cu medicamente care produc pierderi de potasiu, de exemplu diuretice benzotiadiazidice.

Alte interacţiuni se pot manifesta în faza apariţiei efectului farmacodinamic datorită modificării reactivităţii celulare, probabil prin influenţarea receptorilor, prin modificarea permeabilităţii celulei sau a altor componente ale celulei (mediatori chimici, ioni etc.). Astfel, ATP potenţează, la şobolan, acţiunea hipnotică a barbituricelor şi a hidratului de cloral. Prin dozarea hipnoticelor respective în sînge şi creier s-a observat că nu este vorba de o accentuare a pătrunderii acestora în creier şi nici de influenţarea metabolizării. S-ar părea că ATP modifică răspunsul celulelor cerebrale la efectul hipnoticelor.

Buchel (1963) a studiat efectul hidratului de cloral, al butiletilmalonilureei şi al asocierii lor asupra metabolismului glucozei în cupe de cortex cerebral, determinînd cantitatea de glucoză consumată şi acidul lactic format. Autoarea a constatat că fiecare din cele două substanţe, considerate separat, influenţează în mică măsură cei doi parametri studiaţi. Asocierea lor măreşte foarte mult consumul de glucoză şi formarea acidului lactic.

Scanned with OKEN Scanner

2.6. Interacţiunile medicamentelor în faza eliminării din organism

Studierea etapei eliminării medicamentelor din organism implică analiza mai multor aspecte: căile de eliminare şi mecanismele care intervin, formele sub care se elimină medicamentele, viteza eliminării, eventualele efecte ale medicamentelor sau metaboliţilor lor la locul eliminării şi interacţiunile posibile între două sau mai multe medicamente în ce priveşte procesul eliminării lor din organism.

Căile de eliminare a medicamentelor sînt cele fiziologice, pentru înlăturarea substanţelor rezultate din procesele metabolice şi devenite inutile sau nocive. În general, substanţele hidrosolubile se elimină prin rinichi, cele insolubile, administrate pe cale orală, se elimină la nivelul tubului digestiv, iar cele gazoase şi volatile, prin plămîni. Un medicament se poate elimina simultan pe mai multe căi, dar, frecvent, există cale de eliminare electivă pentru fiecare substanţă.

În ceea ce priveşte forma sub care medicamentele se elimină din organism, este evident că aceasta depinde de transformările suferite. Unele medicamente se elimină netransformate, fiind active farmacodinamic la nivelul căii de eliminare (de exemplu, unele antibiotice care se elimină ca atare pe cale renală). Cînd dozele administrate sînt mari sau în cazul substanţelor cu anumite structuri şi proprietăţi fizico-chimice, eliminarea sub formă netransformată poate produce efecte toxice la nivelul locului de eliminare. Multe substanţe se elimină sub formă transformată, ca metaboliţi, aceştia putînd fi activi farmacodinamic sau cu efecte toxice (de exemplu, forma acetilată a sulfamidelor la nivelul tubilor renali). Adesea, metaboliţii sînt indiferenţi pentru calea de eliminare.

Viteza eliminării medicamentelor din organism depinde de mai mulţi factori, printre care calea de administrare, proprietăţile fizico-chimice ale substanţelor, fixarea în ţesuturi şi transformările suferite, calea de eliminare şi nivelul său funcţional. O substanţă gazoasă sau volatilă (de exemplu un narcotic), administrată pe cale pulmonară şi absorbită rapid, se va elimina la fel de repede, tot pe cale pulmonară. Dar o substanţă administrată oral, care se leagă puternic de proteinele tisulare (de exemplu, digitoxina) şi se elimină pe cale renală, se va menţine în organism mai multe zile. Pentru substanţe care nu se transformă în organism şi se elimină prin rinichi (de exemplu, streptomicina) există posibilitatea întîrzierii eliminării în cazul unei insuficienţe renale. Acest aspect trebuie cunoscut, întrucît, administrînd doze obişnuite, se pot obţine concentraţii sanguine mai mari decît la persoane cu funcţia renală normală.

Eliminarea medicamentelor pe cale renală

În mod fiziologic, substanţele hidrosolubile se elimină prin rinichi, prin filtrare glomerulară, prin secreţie tubulară sau prin ambele fenomene.

Viteza eliminării renale a unei substanţe poate atinge valori de ordinul minutelor sau orelor, dar şi al lunilor şi, mai rar, al anilor. Ea este influenţată de mai mulţi factori, printre care: diureza, starea funcţională a rinichilor,

Scanned with OKEN Scanner

pH-ul urinii, asocierea cu alte medicamente, mecanismul intim de eliminare, distribuirea medicamentelor în cele trei sectoare hidrice ale organismului, legarea de proteinele plasmatice.

În cazul unei diureze scăzute, cît şi în insuficienţa renală, viteza eliminării unei substanţe din organism va fi micşorată, pH-ul urinii influenţînd uneori foarte mult eliminarea. Se ştie că substanţele neionizate, fiind liposolubile, se pot resorbi la nivel tubular, trecînd din nou în circulaţia sanguină. Invers, substanţele ionizate difuzează lent prin membranele celulare şi sînt deci puţin reabsorbite din urina tubulară, avînd un *clearance* ridicat. Gradul de ionizare este însă determinat de pH. Deci, modificările în pH-ul urinii tubulare vor influenţa reabsorbţia tubulară, respectiv eliminarea renală a medicamentelor. În general, acizii slabi sînt reabsorbiţi puţin din urina alcalină, ca şi bazele slabe, care sînt reabsorbite în proporţii mici din urina acidă.

Considerăm interesant de subliniat că medicamentele care modifică pH-ul urinii pot avea, nu numai efecte locale (asupra eliminării renale), dar şi generale (pot produce modificări electrolitice şi ale rezervei alcaline).

În ceea ce priveşte mecanismele intime de excreţie renală, cel mai rapid este secreţia tubulară, care are *cleranceul* cel mai înalt posibil. Discutarea acestor mecanisme implică obligatoriu cunoaşterea distribuirii medicamentelor în sectoarele hidrice ale organismului. Astfel, o substanţă care se distribuie în toate sectoarele hidrice, filtrează la nivelul glomerulilor şi este reabsorbită din tubii renali în proporţie egală cu a apei, se excretă foarte încet. O astfel de substanţă, dacă se elimină exclusiv prin rinichi şi nu este metabolizată în organism, are semiviaţa de 24 de zile. Alcoolul etilic se distribuie uniform în organism şi se elimină prin mecanismul descris. Semiviaţa sa este însă mai scurtă, întrucît este metabolizat.

Spre deosebire de cazul precedent, substanţele care se distribuie în toate sectoarele hidrice, dar se secretă de tubii renali la nivelul maxim, au semiviaţă de 50—60 de minute. Semiviaţa unei substanţe se reduce la 15 minute dacă este secretată de tubii renali, dar nu se distribuie decît în apa extracelulară.

Pentru medicamentele care se elimină prin filtrare glomerulară, în timpul trecerii prin tubii renali se realizează progresiv o concentrare, datorită reabsorbţiei apei. Dacă forma chimică sub care se găseşte substanţa la acest nivel este liposolubilă, se produce reabsorbţia tubulară, dependentă de gradul de liposolubilitate şi de gradientul de concentraţie.

Viteza eliminării renale a unui medicament este influenţată în mare măsură de procentele şi de intensitatea legării de proteinele plasmatice. Medicamentele legate în proporţii ridicate, care circulă în sînge în formă liberă, în cantităţi mici, se elimină lent prin rinichi.

În general, substanţele hidrosolubile administrate oral, pe nemîncate, încep să se elimine prin urină după 10—15 minute. Eliminarea renală atinge valori maxime după o oră — o oră şi jumătate. În primele 2—3 ore se realizează concentraţii urinare mari, apoi eliminarea renală scade treptat.

Eliminarea renală a substanţelor poate fi grăbită prin creşterea diurezei, prin modificarea pH-ului urinii (de exemplu, fenobarbitalul) sau prin împiedi-

Scanned with OKEN Scanner

carea reabsorbției tubulare (pentru substanțele care se reabsorb după filtrare).

La nivelul rinichilor, substanțele se elimină ca atare sau (și) ca metaboliți în proporții variabile. Proporția de substanță eliminată netransformată depinde de viteza cu care este metabolizată în organism și de viteza de eliminare.

Eliminarea medicamentelor pe cale digestivă

Pe această cale se elimină substanțele insolubile, administrate oral, care nu se absorb la nivelul tubului digestiv (de exemplu, cărbunele, uleiul de parafină, săruri de bismut). În același fel se comportă și substanțele solubile administrate oral, dar neabsorbite (de exemplu, sulfatul de magneziu).

Unele substanțe, după ce ajung în circulație generală, se elimină în tubul digestiv prin intermediul diferitelor secreții. Astfel, alcaloizii (chinina, atropina, stricnina), iodul, mercurul, bismutul se elimină prin salivă; morfina și halogenii prin sucul gastric; unii coloranți (tetraiodfenolftaleina, bromsulfonftaleina), tetraciclina, salicilații se elimină prin bilă. O parte din substanțele eliminate prin bilă se poate reabsorbi, altă parte se elimină prin fecale.

Viteza eliminării medicamentelor pe cale digestivă fiind influențată de tranzitul intestinal, grăbirea eliminării se poate realiza prin asocierea cu purgative.

Eliminarea medicamentelor pe cale pulmonară

La acest nivel se produce eliminarea substanțelor gazoase și volatile prin epiteliul alveolar. Anumite substanțe se pot elimina prin secrețiile bronhiilor ioduri, benzoați, săruri de amoniu) și chiar prin secrețiile nazale (ioduri).

Viteza eliminării substanțelor la nivelul alveolelor depinde în mare măsură de gradul de volatilitate (eterul se elimină complet în 4 ore, cloroformul în 24 de ore).

Cele mai multe substanțe eliminîndu-se netransformate pe cale pulmonară, în anumite cazuri poate apărea un efect farmacodinamic (creșterea secrețiilor bronșice) sau o acțiune iritantă.

Eliminarea medicamentelor prin piele

Această cale completează de obicei eliminarea renală, substanțele fiind eliminate în mod obișnuit prin secreția sudorală. Prin piele se elimină mai ales arsenul, iodurile, bromurile, metalele grele, uleiuri volatile.

Alte căi de eliminare a medicamentelor sînt: secreția lacrimală (pentru ioduri, mercur, arsen), glanda mamară (pentru ioduri, oximetilantrachinone, alcool, antipirină, morfină, chinină, barbiturice).

Din cele prezentate mai sus reiese complexitatea fenomenului eliminării medicamentelor din organism. Cu toate acestea, pentru majoritatea medicamentelor sînt cunoscute aspectele principale legate de eliminare, în cazul cînd se administrează cîte o singură substanță, problema complicîndu-se însă, uneori foarte mult, prin administrarea concomitentă a mai multor medicamente, care interacționează în etapa eliminării. Evident, aceste interacțiuni trebuie cunoscute, ele avînd consecințe importante de ordin terapeutic sau toxicologic.

Am arătat mai sus importanța pH-ului urinii pentru *clearance*-ul renal al medicamentelor. Cunoscînd acest aspect, se pot deduce ușor modificările intervenite în eliminarea unor medicamente prin schimbările de pH al urinii.

Scanned with OKEN Scanner

Astfel, pH-ul alcalin favorizează trecerea medicamentelor acide în formă ionizată, împiedicînd reabsorbţia lor şi favorizînd eliminarea prin urină. Fenobarbitalul, de exemplu, se elimină în mod normal prin filtrarea glomerulară şi se reabsoarbe parţial la nivelul tubilor renali sub formă de acid liber. Alcalinizarea urinii scade proporţia de acid liber liposolubil, mărind eliminarea urinară a substanţei, care va fi proporţională cu gradul de ionizare, fenomen ce se produce şi în cazul salicilaţilor, eliminarea urinară fiind grăbită şi de asocierea cu bicarbonat de mediu.

În schimb, medicamentele bazice, de exemplu amfetamina sau mecamilamina, sînt eliminate lent din urina alcalină. Modificările pH-ului urinar, urmate de modificări ale *clearance*-ului unor medicamente, pot rezulta prin administrarea de substanţe alcaline (bicarbonat de sodiu), acide (clorură de amoniu), benzotiadiazide, acetazolamide etc.

Interacţiuni interesante apar şi în cazul medicamentelor care se elimină prin secreţeie activă tubulară. În acest proces intervin mecanisme de transport activ, la nivelul cărora se pot produce diferite competiţii. Printre medicamentele care se elimină prin secreţie tubulară amintim: salicilaţii, acidul hipuric, sulfamidele, acetazolamida, probenecidul, fenilbutazona şi oxifenbutazona, sulfinpirazona, indometacina, penicilinele, diureticele benzotiadiazice, antidiabetice sulfonilureice, sulfofenolftaleina etc.

Printre medicamente, probenecidul este utilizat curent pentru blocarea mecanismului de transport tubular al unor substanţe. Probenecidul diminuează mult secreţia tubulară a penicilinei, determinînd scăderea importantă a eliminării acesteia şi prelungindu-i acţiunea. Acelaşi efect se obţine la asocierea penicilinei cu oxifenbutazonă. La rîndul său, probenecidul inhibă eliminarea renală a indometacinei, datorită competiţiei în excreţia tubulară. De altfel, acest mecanism este implicat în efectul antagonist al unor uricozurice, care apare în cazul administrării simultan. De exemplu, asocierea salicilaţilor cu fenilbutazona sau a probenecidului cu salicilaţii, este urmată de un efect uricozuric inferior celui obţinut prin fiecare substanţă administrată separat. Este interesant de subliniat că antagonismul dintre probenecid şi salicilaţi se manifestă numai la nivelul mecanismelor tubulare responsabile de eliminarea acidului uric. Aceste substanţe nu sînt antagoniste în *clearance*-ul altor medicamente.

Asocierea bishidroxicumarinei cu clorpropamida este urmată de întîrzierea eliminării ultimei, cu creşterea semivieţii de la 40 la 90 de ore şi accentuarea efectului său hipoglicemiant.

Tot în grupa hipoglicemiantelor, excreţia renală a acetohexamidei (sub formă de hidroxibexamidă, metabolit activ) este inhibată de fenilbutazonă, rezultînd accentuarea efectului hipoglicemiant.

Sulfinpirazona, substanţă uricozurică, care acţionează asemănător probenecidului, modifică excreţia renală a unor sulfamide.

Eliminarea medicamentelor pe alte căi decît cea renală poate fi influenţată prin asocieri. Se ştie, astfel, că unele medicamente se elimină prin bilă în intestin. De aici unele substanţe pot fi reabsorbite, realizîndu-se circuitul enterohepatic. Substanţele care induc contracţia veziculei biliare vor contribui la realizarea unei concentraţii mari a medicamentelor în intestin, cu o reabsorbţie crescută într-un anumit interval de timp.

Scanned with OKEN Scanner

3. ASPECTE PARTICULARE ALE ASOCIERII MEDICAMENTELOR

3.1. Asocieri ale substanţelor cu acţiune asupra sistemului nervos vegetativ

Un mare număr de substanţe influenţează sistemul nervos vegetativ, simpatic şi parasimpatic, acţionînd fie central, asupra nucleilor vegetativi superiori situaţi în hipotalamus, fie periferic, asupra sinapselor ganglionare sau a celor neuroefectoare. Se ştie că nu există o suprapunere sau echivalenţă a sistemului nervos vegetativ, din punctul de vedere anatomic, pe de o parte, şi din punctul de vedere fiziologic şi farmacodinamic, pe de altă parte, acest lucru datorîndu-se mediatorilor chimici care intervin în transmiterea influxului nervos. Astfel, din punct de vedere anatomic se distinge o componentă simpatică şi una parasimpatică. Din punct de vedere fiziologic şi farmacodinamic, mediatorii chimici caracteristici sistemului simpatic (noradrenalina şi adrenalina) se eliberează la nivelul terminaţiilor nervilor postganglionari simpatici care alcătuiesc teritoriul sau domeniul adrenergic. Mediatorul chimic caracteristic sistemului parasimpatic (acetilcolina) se eliberează la mai multe niveluri, care alcătuiesc teritoriul sau domeniul colinergic, mult mai răspîndit în organism decît cel adrenergic. Astfel, în afară de sistemul nervos central şi plăcile neuromusculare din fibrele musculare striate, acetilcolina este mediator chimic la nivelul tuturor ganglionilor vegetativi (parasimpatici şi simpatici), al fibrelor preganglionare care inervează medulosuprarenala, al fibrelor postganglionare parasimpatice şi al fibrelor postganglionare simpatice care inervează glandele sudoripare.

Substanţele cu acţiune asupra sistemului nervos vegetativ influenţează, fie sistemul parasimpatic, fie pe cel simpatic. Efectele lor pot fi stimulatoare sau

Scanned with OKEN Scanner

inhibitoare (blocante), distingîndu-se grupele: parasimpatomimetice, parasimpatolitice, (anticolinergice), simpatomimetice şi simpatolitice, la care se adaogă substanţele cu acţiune asupra ganglionilor vegetativi. Întrucît sistemele parasimpatic şi simpatic au efecte antagoniste asupra mai multor organe, substanţele care acţionează asupra sistemului nervos vegetativ se află în interrelaţii bine definite (fig. 3).

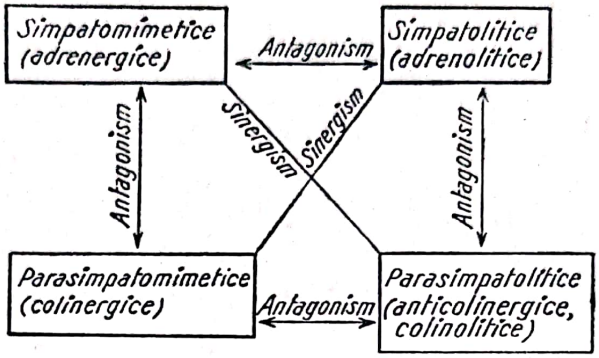

Fig. 3. Interrelaţii între substanţele cu acţiune asupra sistemului nervos vegetativ.

Mecanismele de acţiune ale substanţelor care influenţează sistemul nervos vegetativ sînt multiple. Unele substanţe acţionează direct asupra receptorilor colinergici sau adrenergici, activîndu-i sau blocîndu-i, provocînd, respectiv, efecte stimulatoare sau inhibitoare. Alte substanţe intervin în procesele de metabolizare a mediatorilor chimici. Se ştie că mediatorii chimici ai sistemului nervos vegetativ (acetilcolina, noradrenalina, adrenalina) sînt metabolizaţi prin intervenţia unor enzime (acetilcolinesterază, monoaminoxidază). Substanţele care inhibă activitatea acestor enzime împiedică catabolizarea mediatorilor vegetativi. Acest efect este urmat de creşterea concentraţiei mediatorilor şi apariţia efectelor de stimulare a componentei vegetative respective. În sfîrşit, ale substanţe influenţează eliberarea mediatorilor chimici.

Substanţele parasimpatomimetice au efecte asemănătoare cu acelea produse prin stimularea sistemului nervos parasimpatic. Substanţele parasimpatomimetice stimulează receptorii colinergici de la nivelul terminaţiilor postganglionare parasimpatice, numiţi şi receptori M-colinoreactivi, întrucît sînt sensibili la acţiunea muscarinei. Stimularea lor declanşează apariţia efectelor muscarinice. Întrucît mediatorul chimic fiziologic al sistemului parasimpatic, acetilcolina, este prototipul substanţelor parasimpatomimetice, acestea se mai numesc şi substanţe colinergice.

În general, efectele substanţelor parasimpatomimetice, ca şi ale celor parasimpatolitice se exercită asupra a trei teritorii: muşchi netezi, muşchiul cardiac şi glandele exocrine. Substanţele parasimpatomimetice produc stimularea muşchilor netezi ai tubului digestiv, bronhiilor, ureterelor, vezicii urinare şi muşchiului circular al irisului şi relaxarea muşchilor vaselor sanguine, sfincterelor tubului diges-

Scanned with OKEN Scanner

tiv şi al vezicii urinare. Parasimpatomimeticele au efect inhibitor asupra muşchiului cardiac şi acţiune stimulatoare asupra glandelor exocrine.

Este necesar a reţine că substanţele parasimpatomimetice acţionează în general asemănător cu acetilcolina, dar efectul fiecărei substanţe predomină asupra unuia sau unor organe inervate colinergic, în timp ce la nivelul altor organe acţiunea parasimpatomimetică este slabă. Această particularitate de acţiune este condiţionată de structura chimică şi are ca urmare utilizări diferite în terapeutică.

Clasificarea substanţelor parasimpatomimetice se face ţinînd seama de mecanismul de acţiune (directă sau indirectă) şi de origine (substanţe naturale şi de sinteză).

Substanţe cu acţiune directă: substanţe naturale (acetilcolina, pilocarpina); substanţe sintetice: metacolina, carbacolul.

Substanţe cu acţiune indirectă (anticolinesterazice): substanţe cu acţiune reversibilă (eserina, neostigmina); substanţe cu acţiune ireversibilă (fluostigmină, trilonii etc.).

În strînsă legătură cu anticolinesterazicele există grupa reactivatorilor de colinesterază, substanţe care pot restabili sub formă activă enzima inhibată de compuşii organofosforici. Reactivatorii colinesterazei au mare importanţă terapeutică, profilactică şi curativă în intoxicaţiile cu derivaţi organofosforici, din punct de vedere chimic ei fiind oxime şi acizi hidroxamici. Terapeutica foloseşte preparatul Toxogonin.

Substanţele parasimpatolitice sînt denumite şi anticolinergice, antiacetilcolinice şi antimuscarinice. Parasimpatoliticele blochează receptorii colinergici de la nivelul terminaţiilor postganglionare parasimpatice, iar în condiţii particulare acţionează şi asupra altor receptori. Aceste substanţe împiedică apariţia sau înlătură efectele parasimpatomimetice.

Clasificarea substanţelor parasimpatolitice se face ţinîndu-se seama de origine şi de utilizările terapeutice.

Substanţe naturale: atropina, hiosciamina, scopolamina.

Substanţe de sinteză: utilizate ca midriatice (homatropina, eumidrina); utilizate ca antispastice (propantelina, buscopan).

Simpatomimeticele sînt substanţe care acţionează asupra receptorilor adrenergici de la nivelul muşchilor netezi, muşchiului cardiac şi glandelor secretorii, reproducînd efectele stimulării fibrelor simpatice corespunzătoare. Substanţa tip simpatomimetică este adrenalina. De aceea, aceste substanţe se mai numesc şi adrenergice. Efectele substanţelor simpatomimetice asupra diferitelor teritorii sînt deosebite, fiecare substanţă acţionînd predominant asupra anumitor receptori şi organe.

Mecanismul de acţiune al substanţelor simpatomimetice constă, fie în activarea directă a receptorilor adrenergici, fie modificînd eliberarea noradrenalinei la nivelul terminaţiilor postganglionare simpatice, fie în asocierea celor două efecte menţionate. Efectele substanţelor simpatomimetice (ca şi ale celor simpatolitice) sînt legate de existenţa în organele efectoare a două tipuri de receptori adrenergici, denumiţi α şi β.

Scanned with OKEN Scanner

Activarea receptorilor α ar fi urmată, în general, de stimularea funcţiilor ţesuturilor şi organelor respective (cu excepţia intestinului), în timp ce activarea receptorilor β ar produce mai ales inhibiţie funcţională (cu excepţia inimii şi unor procese metabolice). Trebuie subliniat deci că cele două tipuri de receptori nu pot fi clasificaţi în mod simplist în excitatori şi inhibitori, întrucît fiecare tip de receptor poate avea una sau alta dintre acţiuni, în funcţie de ţesutul sau organul din care face parte.

Criteriile cele mai obişnuite de clasificare a substanţelor simpatomimetice sînt structura chimică şi tipul acţiunii.

Derivaţi de β-feniletilamină. Amine difenolice: cu acţiune predominant excitatoare (adrenalina, noradrenalina); cu acţiune predominant inhibitoare (izoprenalina).

Amine monofenolice: cu acţiune predominant excitatoare (fenilefrina, sinefrina); cu acţiune predominant inhibitoare (bametanul).

Amine fenilice: efedrina, amfetamina.

Amine alifatice.

Derivaţi ai imidazolului: nafazolina.

Simpatoliticele împiedică unele efecte ale stimulării nervilor adrenergici şi unele acţiuni produse de substanţe simptomimetice. S-a arătat că acţiunea substanţelor simptomimetice se exercită în general asupra ambelor tipuri de receptori adrenergici (α şi β), afectarea unora sau altora dintre receptori variind de la o substanţă la alta numai din punct de vedere cantitativ. Spre deosebire de simpatomimetice, simpatoliticele au acţiune mai specifică, asupra unui anumit tip de receptori. În general, mecanismul de acţiune al simpatoliticelor constă în două tipuri de efecte: blocarea receptorilor adrenergici şi influenţarea mediatorilor chimici. Corespunzător acestor mecanisme de acţiune se disting trei tipuri de simpatolitice.

I. Substanţe care blochează receptorii adrenergici (blocante adrenergice sau adrenolitice).

1. Substanţe α-adrenolitice, numite şi blocante α-adrenergice, care blochează specific receptorii α-adrenotropi: derivaţi ai β-haloalchilaminei, alcaloizii secarei cornute (ergotoxina, ergotamina), tolazolina.

Aceste substanţe blochează sau inversează efectele aminelor simpatomimetice cu acţiune predominantă asupra receptorilor α-adrenergici. La doze mari, α-adrenoliticele blochează şi efectele excitării nervilor simpatici. Substanţele blocante α-adrenergice inhibă mai ales efectele excitante ale adrenalinei (vasoconstricţie, splenocontracţie) şi mai puţin efectele depresoare (relaxarea muşchilor intestinali).

Substanţele α-adrenolitice nu afectează fibrele simpatice, nu influenţează eliberarea sau stocarea mediatorilor şi nici metabolizarea lor. De asemenea, aceste substanţe nu influenţează direct organul efector.

2. Substanţe β-adrenolitice, numite şi blocante β-adrenergice, care blochează selectiv receptorii β-adrenotropi: propranolol.

II. Substanţe care influenţează mediatorii chimici simpatici antiadrenergice). Aceste substanţe acţionează presinaptic, prin depletirea depozitelor de mediatori din terminaţiile simpatice sau prin împiedicarea eliberării mediatorilor la terminaţiile simpatice. De regulă, antiadrenergicele cunoscute acţionează

Scanned with OKEN Scanner

prin ambele mecanisme, unul din acestea predominînd la anumite substanţe. Din această categorie fac parte: guanetidina şi alcaloizii din Rauwolfia. Substanţele antiadrenergice sînt cunoscute şi sub numele de neurosimpatolitice sau simpatolitice propriu-zise, întrucît împiedică efectele stimulării fibrelor simpatice şi nu modifică sau amplifică acţiunea simpatomimeticelor.

Terapeutica foloseşte frecvent asocieri ale substanţelor din diferite grupe cu acţiune asupra sistemului nervos vegetativ, fie pentru a obţine efecte potenţate (de exemplu, simpatomimetice cu parasimpatolitice, pentru acţiune bronhodilatatoare), fie pentru tratarea unor efecte adverse sau supradozări ale unora dintre aceste substanţe (de exemplu, pilocarpina, în supradozarea atropinei). Substanţele cu acţiune asupra SNV se asociază însă şi cu medicamente avînd efecte farmacodinamice principale, de asemenea în scopul potenţării sau antagonizării unora dintre efectele acestora.

Dintre parasimpatomimetice directe, efectele acetilcolinei sînt potenţate de eserină şi de alte anticolinesterazice şi sînt blocate de atropină.

TABELUL 4

Interacţiunile medicamentelor parasimptomatice

Substanţele	Medicamentele asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
Antocolinesterazice (neostigmina etc.)	Succinilcolina	Accentuarea efectelor succinilcolinei	Sinergism de adiţie prin acumularea acetilcolinei la nivelul plăcii motorii, ca urmare a inhibiţiei colinesterazei
	Tubocurarina	Diminuarea sau înlăturarea efectelor tubocurarinei	Antagonism prin acumularea acetilcolinei la nivelul plăcii motorii
	Parasimpatomimetice prin mecanism direct	Accentuarea efectelor	Potenţare
	Anticolinergice	Diminuarea sau înlăturarea efectelor parasimpatometice	Antagonism
	Antibiotice (streptomicină, neomicină, kanamicină)	Diminuarea efectului deprimant respirator al antibioticelor	Acţiune anticurarizantă prin acumularea acetilcolinei la nivelul plăcii motorii

Scanned with OKEN Scanner

Neostigmina, substanță anticolinesterazică, influențează predominant tubul digestiv, vezica urinară și mușchii striați, asupra cărora, la concentrații mici, are acțiune sinergică cu acetilcolina, împiedicînd curarizarea prin tubocurarină, iar la concentrații mari produce paralizie. Nu împiedică, dar poate accentua efectul curarizant al suxametoniului. Acțiunea (indirectă) a neostigminei la nivelul

TABELUL 5

Interacțiunile medicamentelor anticolinergice

Substanța	Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
Anticolinergice	Antihistaminice Derivați de fenotiazină Antidepresive triciclice	Accentuarea acțiunii anticolinergice	Sinergism, datorită acțiunii anticolinergice a unor substanțe din aceste grupe
	Neostigmină	Accentuarea absorbției intestinale a neostigminei; diminuarea efectelor sale colinergice	Diminuarea motilității intestinale; antagonism competitiv pentru receptorii colinergici
	Tiobarbiturice	Atropina împiedică spasmul laringian care apare uneori după tiobarbiturice	Antagonism
	Etanol Histamină Cafeină	Diminuarea secreției stimulată de aceste substanțe (în teste pentru explorarea capacității secretorii a mucoasei gastrice)	Antagonism
	Morfină și morfinomimetice	Atropina și scopolamina pot diminua acțiunea deprimantă respiratorie a morfinomimeticelor	Antagonism

mușchilor striați explică și diminuarea efectului deprimant respirator produs de antibioticele curarizante prin antidepolarizare.

Efectele anticolinergicelor pot fi accentuate la asocierea cu substanțe antihistaminice, unii derivați de fenotiazină sau antidepresive triciclice. În aceste

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 6

Interacțiunile medicamentelor simpatomimetice

Substanțele	Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
Simpatomimetice (în general)	Antidepresive triciclice	Accentuarea efectelor celor două tipuri de medicamente	Sinergism
	IMAO	Acțiune hipertensivă intensă a simpatomimeticelor (interzisă asocierea)	Inhibiția monoaminoxidazei determină diminuarea metabolizării catecolaminelor și altor simpatomimetice cu structură apropiată
	Derivați de xantină	Posibilă apariția unui efect stimulator central	Sinergism
	Hipoglicemiante	Diminuarea efectului hipoglicemiat	Antagonism
	Cocaina	Accentuarea efectului presor	Potențare
Adrenalina	Halotan Ciclopropan Cloroform	Posibilă apariția tahicardiei sau fibrilației ventriculare	Narcoticele sensibilizează miocardul la acțiunea adrenalinei
	Neuroleptice (fenotiazine, tioxantene, haloperidol)	Scăderea accentuată a tensiunii arteriale	Substanțele respective pot inversa efectul presor al adrenalinei
	Hormoni tiroidieni	Posibilă apariția de crize anginoase la cei cu insuficiență coronariană	Adrenalina are singură acest efect; potențare

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 6 *(continuare)*

Substanţele	Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
	Antiparkinsoniene	Diminuarea efectului antiparkinsonian	Adrenalina produce exagerarea tremurăturilor şi rigidităţii la bolnavi cu sindrom parkinsonian
	Alfa-adrenolitice	Diminuarea sau inversarea efectului presor al adrenalinei	Blocarea receptorilor alfa-adrenergici face posibilă acţiunea adrenalinei numai asupra receptorilor beta
	Cafeina Pentetrazol	Posibilă apariţia edemului pulmonar acut la doze mari de adrenalină	Creşterea presiunii pulmonare şi stază pulmonară produse de adrenalină; efectele sînt favorizate de cele două substanţe
Noradrenalina	Halotan Ciclopropan Cloroform	Vezi la adrenalină	Vezi la adrenalină
	Antidepresive triciclice	Posibilă creşterea efectului presor al noradrenalinei	Antidepresivele au acţiune parasimpatolitică
	Alcaloizi din Rauwolfia Guanetidină	Posibilă accentuarea efectului presor al NA	Organele efectoare lipsite de mediatori chimici sînt mai susceptibile la acţiunea acestora
	Saluretice	Diminuarea efectului presor al noradrenalinei	Antagonism

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 6 *(continuare)*

Substanţele	Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
Isoprenalina	Alfa-adrenolitice	Diminuarea sau suprimarea efectului presor al noradrenalinei	Antagonism
	Adrenalina	Accentuarea efectelor stimulatoare cardiace (nu se vor asocia)	Sinergism
	Alte simpatomimetice	Posibilă accentuarea efectelor simpatomimeticelor (atenţie la doze)	Sinergism
	Digitalice	Posibilă apariţia de aritmii cardiace	Accentuarea efectului batmotrop pozitiv al digitalicelor (nu se vor asocia la bolnavi cu tahicardie prin supradozarea digitalicelor)
Amfetamina şi derivaţi	Guanetidină Metildopa	Diminuarea efectului hipotensiv	Antagonism
	Alcalinizante ale urinii	Accentuarea efectelor amfetaminei	Diminuarea excreţiei urinare datorită reabsorbţiei tubulare a amfetaminei în stare nedisociată

cazuri se produce un efect sinergic, substanţele respective avînd acţiune anticolinergică proprie.

Acţiunea atropinei şi anticolinergicelor în general, de diminuarea a motilităţii tubului digestiv, poate influenţa absorbţia unor medicamente administrate oral, de cele mai multe ori în sensul accentuării fenomenului.

În doze terapeutice, atropina influenţează puţin secreţia gastrică normală, substanţa putînd diminua însă efectul stimulator al alcoolului etilic, histaminei şi cafeinei. Cunoscînd că aceste substanţe sînt utilizate ca stimulatoare ale secreţiei, în testele pentru explorarea capacităţii funcţionale a mucoasei gastrice este necesar a întrerupe administrarea atropinei sau a altor anticolinergice cu cel puţin 24 de ore înainte de efectuarea testului.

Scanned with OKEN Scanner

Atropina poate stimula centrul respirator chiar la doze terapeutice, mai ales dacă acesta este deprimat prin diferite inhibitoare, acţiunea fiind mai intensă la scopolamină. Efectul este util îndeosebi la asocierea cu morfină sau morfinomimetice. În acest scop există preparatele: Morfină cu atropină, Hidromorfon-atropină, Hidromorfon-scopolamin.

Simpatomimeticele prezintă numeroase interacţiuni cu alte medicamente. Antidepresivele triciclice, avînd efect stimulator central şi acţionînd parasimpatolitic în periferie, realizează un sinergism cu simpatomimeticele pentru ambele tipuri de efecte.

Inhibitorii monoaminoxidazei potenţează intens, uneori cu valori periculoase, acţiunea hipertensivă a simpatomimeticelor derivate de β-feniletilamină. Acţiunea se explică prin imposibilitatea metabolizării acestor substanţe de către monoaminoxidaza blocată de IMAO şi deci acumularea unor cantităţi mari de simpatomimetice.

Simpatomimeticele au efect stimulator central, de intensităţi variate pentru diferitele substanţe. Asocierea lor cu alte stimulatoare centrale, îndeosebi cu derivaţi xantici, se însoţeşte adesea de un efect sinergic. Această accentuare a stimulării SNC apare şi în cazul asocierii efedrinei cu teofilina (utilizată în tratamentul astmului bronşic), deşi teofilina singură are, în general, efect excitant central slab.

TABELUL 7

Interacţiuni ale substanţelor simpatolitice

Substanţele	Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
Alfa-adrenolitice (tolazolina, alcaloizii secarei cornute)	Adrenalină	Accentuarea efectului hipotensiv al adrenoliticelor	Inversarea acţiunii presoare a adrenalinei
	Propranolol	În tratamentul feocromocitomului asocierea are ca rezultat evitarea creşterii marcate a tensiunii arteriale	Blocarea concomitentă a receptorilor alfa şi beta

Efectul glicogenolitic al simpatomimeticelor poate duce adesea la diminuarea acţiunii hipoglicemiantelor.

Interacţiunile adrenalinei, noradrenalinei, isoprenalinei şi amfetaminei cu alte substanţe, ca şi ale substanţelor simpatolitice, au fost prezentate la capitolele respective şi sînt redate în acest capitol sub formă de tabel.

Scanned with OKEN Scanner

3.2. Aspecte privind asocierea medicamentelor cu acţiune asupra sistemului nervos central (SNC)

3.2.1. Asocierea medicamentelor cu acţiune deprimantă asupra SNC

3.2.1.1. Asocierea medicamentelor narcotice

Substanţele narcotice produc deprimarea descendentă şi reversibilă (la anumite doze) a diferitelor segmente ale S N C: scoarţa emisferelor cerebrale, centrii subcorticali, măduva spinării, bulbul. Substanţele narcotice sînt numite şi anestezice generale, ele realizînd suprimarea temporară a celor mai multe funcţii ale S N C, a sensibilităţii, a motilităţii voluntare şi reflexe, dar şi a cunoştinţei.

Substanţele narcotice utilizate în prezent sînt grupate după calea de administrare şi proprietăţii fizico-chimice. 1. Narcotice administrate prin inhalaţie: a) substanţe volatile — eteri (eter dietilic, eter divinilic), hidrocarburi halogenate (cloroform, halotan, tricloretilen); b) substanţe gazoase — protoxid de azot, hidrocarburi nesaturate (etilenă acetilenă), hidrocarburi ciclice (ciclopropan). 2. Narcotice administrate i.v.: a) barbiturice (hexobarbital, tiopental); b) steroli (hidroxidiona); c) alte substanţe (hidroxibutirat de sodiu etc.).

Pentru realizarea unor condiţii optime — atît din punctul de vedere al chirurgului cît şi al bolnavului — în vederea realizării intervenţiilor chirurgicale, metodele de anestezie generală trebuie să atingă patru obiective: somn profund, analgezie, relaxare musculară şi neuroplegie, cu protecţie faţă de şoc sau unele tulburări neurovegetative. Substanţele de care dispune terapeutica în prezent pentru realizarea acestor obiective sînt: narcotice, analgezice, curarizante şi neuroleptice administrate în diferite asocieri. Întrucît atît narcoticele, cît şi celelalte grupe de substanţe menţionate au unele acţiuni utile pentru obţinerea anesteziei generale şi alte acţiuni nedorite, asocierile realizate urmăresc în primul rînd accentuarea efectelor favorabile, permiţînd reducerea dozelor eficiente şi deci a incidenţei efectelor adverse. Pe de altă parte, prin asocieri se urmăreşte şi combaterea unor efecte secundare adverse. În acest scop se recurge adesea şi la alte grupe de substanţe, şi anume: parasimpatolitice, hipnotice, ganglioplegice.

În prezent, practica anesteziologică utilizează variate metode şi tehnici de narcoză şi de potenţare a narcozei.

Inducţia narcozei. Pentru realizarea unei perioade cît mai scurte de instalare a narcozei, mai ales cînd se utilizează narcotice care produc o fază de excitaţie lungă, se folosesc unele substanţe cu fază de inducţie mică: protoxid de azot, barbiturice i.v., urmate de medicamente cu efect deprimant mai intens.

Prenarcoza. În practica anesteziologică, înainte de instituirea narcozei, se administrează anumite medicamente cu acţiune asupra SNC şi SNV, şi

Scanned with OKEN Scanner

anume: 1. sedative, hipnotice sau tranchilizante (barbiturice, derivaţi de fenotiazină); 2. analgezice (morfină sau înlocuitori sintetici); 3. parasimpatolitice (atropina, scopolamina). În asocierile respective, sedativele, hipnoticele şi tranchilizantele produc scăderea excitabilităţii bolnavului, înlăturînd astfel hipertonia simpatică, hipertonie cu răsunet multiplu asupra aparatului cardio-vascular şi proceselor metabolice tisulare. Aceste substanţe, împreună cu analgezicele, contribuie la scurtarea perioadei de inducţie a narcozei şi a excitaţiei iniţiale, la micşorarea dozei de narcotice şi prin aceasta la mărirea limitei de siguranţă şi la prelungirea duratei de acţiune a narcoticului. În aceste asocieri se realizează un fenomen de potenţare a efectului narcotic, diversele substanţe acţionînd asupra unor receptori diferiţi.

Substanţele parasimpatolitice au rolul de a corecta unele efecte nocive ale narcoticelor, prin acţiune antagonistă, opunîndu-se apariţiei hipersecreţiei şi spasmului bronşic, diminuînd secreţia sudorală şi hiperactivitatea tubului digestiv şi înlăturînd reflexele vagale care pot genera accidente.

În legătură cu utilizarea medicamentelor analgezice şi anticolinergice în prenarcoză, considerăm util a sublinia că morfina şi atropina au efecte nete asupra pupilei, modificările dimensiunilor acestora reprezentînd un reper valoros pentru aprecierea evoluţiei diferitelor faze ale narcozei. În narcoza simplă, în perioada de inducţie, pupilele sînt puţin dilatate la început şi mai mult în faza de excitaţie. Ulterior, în faza de somn superficial, devin miotice, iar în cea de somn profund, apropiate de dimensiunile normale. Pe măsura adîncirii deprimării SNC, dimensiunile pupilelor cresc. Dintre medicamentele utilizate în prenarcoză, atropina are efect midriatic, iar morfina miotic, efectele lor influenţînd valoarea dimensiunilor pupilelor în fiecare fază a narcozei, fără a modifica sensul evoluţiei în fazele narcozei.

Medicaţia prenarcotică poate avea şi alte influenţe. Astfel, se ştie că morfina (şi substanţele morfinomimetice) inhibă respiraţia prin acţiune directă (deprimare) asupra centrului respirator bulbar, căruia îi scade sensibilitatea faţă de stimulul său fiziologic, bioxidul de carbon, şi faţă de alţi stimuli. Acest efect poate duce la diminuarea narcoticelor volatile inhalate în unitatea de timp şi la scăderea oxigenării ţesuturilor. Dintre substanţele parasimpatolitice utilizate în prenarcoză, atropina are efect slab asupra acţiunii deprimante respiratorii a morfinei, în timp ce scopolamina ar avea o acţiune antagonistă mai intensă.

Referitor la parasimpatolitice este interesant a sublinia că ele sînt necesare numai în cazul utilizării unor narcotice care produc hipersecreţia bronşică şi salivară (eterul etilic), spasm bronşic sau laringian (ciclopropan), sughiţ şi spasm laringian (barbiturice i.v.). Atropina este inutilă în asociere cu protoxid de azot sau etilenă. În ce priveşte scopolamina, întrucît la persoanele care au dureri substanţa poate provoca delir, se va folosi numai asociată cu un analgezic.

Anestezia potenţată. Această tehnică oferă posibilitatea de a pune organismul în anumite condiţii, astfel ca substanţe narcotice slabe sau administrate în doze mici să asigure o anestezie eficientă. În acest scop se utilizează un „cocktail litic", adică o asociere de medicamente care diminuează nivelul metabolic al organismului prin inhibiţia SNV. Se ştie că sensibilitatea la narcotice

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 8

Interacțiunile medicamentelor narcotice

Substanțele	Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
Narcotice (în general)	Deprimante ale SNC (hipnotice, tranchilizante, neuroleptice, analgezice)	Accentuarea efectelor narcoticelor	Potențare (vezi textul)
	Etanol, hipnotice, opiacee (administrate anterior, cu instalarea toleranței la acestea)	Diminuarea efectelor narcoticelor	Toleranță încrucișată
	Medicamente hipotensive (reserpină, fenotiazine, IMAO etc.)	Accentuarea hipotensiunii (vezi textul)	Potențare prin efect asupra SNC și în periferie
	Saluretice	Accentuarea efectelor narcoticelor	Salureticele pot produce hipokaliemie, cu afectarea excitabilității SNC
	Antidiabetice	În intervenții chirurgicale la diabetici se va ține seama că nevoia de insulină este crescută și se va evita apariția cetozei dar și a hipoglicemiei	—
	Corticosteroizi	Vezi textul	—
Eter	Propranolol	Posibilă apariția unui efect deprimant cardiac	Potențare
	Tubocurarină	Accentuarea acțiunii curarizante	Eterul are acțiune proprie asupra plăcii motorii

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 8 *(continuare)*

Substanţele	Medicamentele asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
Halotan şi ciclopropan	Catecolamine (adrenalină, noradrenalină)	Posibilă apariţia tahicardiei şi fibrilaţiei ventriculare	Sensibilizarea fibrei miocardice pentru acţiunea catecolaminelor
	Tubocurarină	Accentuarea acţiunii curarizante	Potenţare
	Doxapram	Posibilă apariţia de aritmii cardiace	Liberarea catecolaminelor prin doxapram, acestea avînd efect batmotrop pozitiv mai intens în prezenţa halotanului sau ciclopropanului
Metoxifluoran (Pentran) Fluroxen Cloroform	Tubocurarină	Accentuarea efectului curarizant	Potenţare
	Catecolamine	Posibilă apariţia de aritmii cardiace, uneori fatale	Cloroformul sensibilizează miocardul pentru acţiunea catecolaminelor
	Propanolol	Posibilă apariţia unui efect deprimant cardiac	Potenţare

este în funcţie de nivelul metabolismului bazal. La persoane cu metabolism bazal crescut, inducţia narcozei este lungă, dificilă şi necesită cantităţi mari de narcotice. Scăzînd metabolismul bazal prin „cocktail-ul litic" se administrează narcotic numai în doză suficientă pentru pierderea sensibilităţii dureroase sau a cunoştinţei.

Substanţele utilizate în anestezia potenţată au fost recomandate în foarte multe formule de asociaţii, fiecare avînd avantaje şi dezavantaje: neuroleptice derivate de fenotiazină (prometazină, dietazină, clorpromazină), analgezice (petidina), curarizante (tubocurarina, galamina,) ganglioplegice,

În general, trebuie să se dea multă atenţie dozelor, ţinînd seama că asocierea narcoticelor cu tranchilizante, mai ales majore, ca şi cu hipnotice, este urmată de potenţarea tuturor efectelor narcoticelor, inclusiv al celui hipotensiv.

În tratamentul acestei hipotensiuni, ca şi al celei care apare în general în cursul unei narcoze prelungite, se va evita administrarea catecolaminelor la

Scanned with OKEN Scanner

bolnavi narcotizaţi cu substanţe halogenate (cloroform, halotan etc.) sau cu ciclopropan, întrucît acestea sensibilizează miocardul la acţiunea batmotrop pozitivă a adrenalinei, fiind posibilă apariţia de aritmii, inclusiv a fibrilaţiei ventriculare fatale.

În realizarea unei narcoze cu eter la persoane care au primit curarizante, în vederea obţinerii unei bune relaxări musculare, se va reduce doza de eter, întrucît acesta produce relaxarea muşchilor striaţi prin deprimare centrală şi, la doze mai mari, are acţiune proprie curarizantă prin antidepolarizare.

Neuroleptanalgezia. Una dintre cele mai moderne metode de anestezie generală, cu aplicaţii multiple şi lipsită de multe din dezavantajele procedeelor clasice de anestezie, este neuroleptanalgezia (N.L.A.). În timp ce în anestezia clasică blocarea eficientă a perceperii durerii se realizează în doze care produc pierderea cunoştinţei, în N.L.A. se obţine o analgezie generală completă, păstrîndu-se cunoştinţa.

Apariţia analgezicelor foarte active, cu acţiuni secundare reduse, cu mare maniabilitate, precum şi a neurolepticelor moderne a permis utilizarea asocierii unui analgezic cu un neuroleptic (neuroleptanalgezia), asociere care realizează controlabile, cu posibilitatea întreruperii imediate a acţiunii şi amnezie completă. În această asociere, analgezicul produce pierderea sensibilităţii dureroase, împiedicînd apariţia reacţiilor la actul operator, la orice stimul nociv. Neurolepticul produce scăderea tensiunii nervoase, neutralitate afectivă şi emoţională, diminuarea activităţii psihomotorii şi stabilizarea neurovegetativă.

Avantajele N.L.A. sînt multiple. Acţiunea este rapidă, inducţia este scurtă şi bine suportată de bolnavi. Metoda permite realizarea unei analgezii uşor controlabile, cu posibilitatea întreruperii imediate a acţiunii şi amnezie completă. N.L.A. poate fi adaptată pentru operaţii de durată variabilă şi oferă siguranţa blocării vegetative, în condiţiile unei stabilităţi a aparatului cardio-vascular. Metoda este lipsită de riscuri la bolnavii taraţi şi asigură o perioadă postoperatorie liniştită, cu analgezie prelungită, fără greţuri şi vărsături. N.L.A. are toxicitate mică (în literatură nu sînt citate cazuri mortale) şi este ieftină. Folosind droperidolul şi fentanylul, N.L.A. are acţiune protectoare şi contra şocului. În timpul N.L.A., modificările biochimice sînt minime. Se produce o scădere insignifiantă a potasemiei, creşterea uşoară a 11-oxicorticosteroizilor în plasmă, iar glicemia, colinesteraza serică, Na, Ca, Cl nu sînt influenţate evident. Siguranţa administrării N.L.A. este mărită de existenţa unor substanţe antidot eficiente. Substanţele utilizate în N.L.A. sînt bine suportate local, în administrare intravenoasă.

Printre posibilităţile pe care N.L.A. le oferă anestezistului trebuie subliniate asocierile cu alte medicamente, narcotice, anestezice locale, hipnotice, relaxante musculare, cărora le potenţează acţiunea, scăzînd astfel cantităţile necesare şi evitînd, implicit, unele efecte toxice.

În ceea ce priveşte medicamentele utilizate, N.L.A. cunoaşte o mare varietate de asocieri, acestea depinzînd de experienţa şi de posibilităţile fiecărui anestezist. Elementele esenţiale ale asocierii sînt analgezicul şi neurolepticul. Dintre analgezice se folosesc mai ales: dextromoramid, fenoperidina, fentanylul, pentazocina, iar dintre neuroleptice: haloperidolul, fluanisonul, droperidolul, protipendil, clorprotixen.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru a fi utilizate în N.L.A., anestezicele trebuie să fie foarte active (de 20—100 de ori mai active ca morfina), să aibă toxicitate scăzută, să aibă o mare rapiditate de acţiune, dar în acelaşi timp o durată scurtă, ceea ce le face uşor controlabile, să nu producă tulburări marcate cardiovasculare, respiratorii, endocrine, renale, digestive, neurologice, să se poată combate cu un antidot eficient eventualele efecte toxice datorite supradozării. Toate analgezicele au efect de stimulare a centrului vomei şi de inhibare a respiraţiei. Aceste efecte sînt diminuate de neuroleptice. Deprimarea respiraţiei este antagonizată parţial de analeptice şi înlăturată complet de nalorfină.

*

În practica anesteziologică este necesar să se ţină seama de unele tratamente anterioare instituirii anesteziei generale, care ar putea modifica efectele medicamentelor utilizate. Se ştie astfel că la şobolanii trataţi mai multe zile cu fenobarbital singur sau asociat cu amfetamină, dacă sînt ulterior trataţi cu hexobarbital, acţiunea narcotică a acestuia din urmă este influenţată. Astfel, animalele tratate anterior numai cu fenobarbital prezintă o durată a narcozei hexobarbitalice de aproximativ trei ori mai scurtă în comparaţie cu martorii. Animalele care au primit anterior fenobarbital şi amfetamină fac o narcoză cu durată pe jumătate faţă de martori. Concentraţia plasmatică a hexobarbitalului are aceleaşi variaţii ca şi durata narcozei. Amfetamina folosită în tratament anterior nu modifică, practic, durata narcozei şi nici concentraţia plasmatică a hexobarbitalului (Klissiunis şi Paradelis, 1967).

Pe de altă parte, acţiunea hipnotică a hexobarbitalului este prelungită de diferite substanţe cu structură piridinică: nicotinamida, isonicotinamida, ac. izonicotinic, izoniazida, 2-acetilpiridina, 4-acetilpiridina, 6-aminonicotinamida. Dietilamida ac. nicotinic nu are efect (Coper şi colab., 1968).

În aceste interrelaţii intervine fenomenul de inducţie şi cel de inhibiţie enzimatică, întîlnite şi la om. Alteori pot interveni alte mecanisme. Astfel, la om este bine cunoscut faptul că un tratament anterior cu reserpină modifică efectele eterului etilic, accentuînd îndeosebi acţiunea deprimantă asupra aparatului cardiovascular, cu apariţia unei hipotensiuni periculoase, ducînd pînă la colaps.

Acest efect are un mecanism legat de mediatorii chimici simpatici. Reserpina determină diminuarea rezervelor de catecolamine, împiedicînd astfel manifestarea acţiunii analeptice a eterului. Practic, pentru a evita consecinţele nefavorabile ale acestei asocieri se întrerupe administrarea reserpinei cu cel puţin două săptămîni înainte de instituirea unei narcoze cu eter. În caz că nu s-a luat această precauţie şi apare hipotensiune alarmantă la un bolnav tratat anterior cu reserpină şi căruia i se instituie narcoză, se va administra imediat un vasopresor, o substanţă care nu acţionează prin intermediul catecolaminelor, de exemplu fenilefrina sau metoxamina. Bradicardia accentuată care poate apărea (întrucît reserpina creşte tonusul vagal) poate fi prevenită prin administrarea atropinei ca premedicaţie.

Un alt exemplu îl constituie corticosteroizii, a căror administrare prelungită determină inhibiţia corticalei suprarenalei. Actul chirurgical are un efect stressant de intensitate diferită asupra organismului, solicitînd — printre alte organe — şi suprarenalele. Dacă se efectuează o intervenţie chirurgicală la o

Scanned with OKEN Scanner

persoană tratată anterior cu corticosteroizi este necesar ca o substanţă din această grupă să fie administrată profilactic, cu 24 de ore înainte de operaţie, dar şi în timpul intervenţiei — în perfuzie i.v. — şi în perioada postoperatorie.

Unii autori recomandă injectarea i.m. de hidrocortizon, 100—200 mg, cu 12 şi apoi cu 2 ore înainte de operaţie. Dacă în cursul intervenţiei apare hipotensiune cu tendinţă la colaps, se administrează i.v. încă 50—100 mg hidrocortizon. În perioada postoperatorie se vor administra doze descrescînde de hidrocortizon i.m. (100 mg, 50 mg, 25 mg la 12 ore). Pentru intervenţii minore (de exemplu, extracţie dentară) ar fi suficiente 50—100 mg hidrocortizon cu 2—4 ore înainte şi apoi după operaţie.

Acţiunea narcoticelor ar putea fi influenţată şi de substanţe cu acţiune colinergică. S-a arătat că durata acţiunii hipnotice a hexobarbitalului şi cloralului hidrat la şoarece nu este influenţată de substanţe colinergice (arecolina, nicotina), dacă acestea din urmă sînt utilizate în doze mici (0,001—0,05 mg/kilocorp). Doze mari din aceste substanţe (5—20 mg/kilocorp) produc prelungirea acţiunii inhibitoarelor centrale menţionate (Zatsepin, 1967).

Dintre medicamentele relativ recent introduse în terapeutică, este necesar, a menţiona β-adrenoliticele, care au relaţii interesante cu narcoticele. Astfel, diferitele aritmii ventriculare apărute în timpul narcozei cu ciclopropan, halotan sau cloroform pot fi antagonizate prin administrarea intravenoasă a propranololului (Johnstone, 1964). Johnstone (1966) a descris şi alte efecte deosebit de favorabile ale propranololului în anestezia generală. La 25 de bolnavi cu anestezie indusă prin tiopental şi menţinută prin halotan şi oxigen, injectarea a 1 mg atropină a produs creşterea ritmului sinusal de la 61/min. la 120/min. şi a tensiunii arteriale sistolice de la 105 la 127 mm Hg (în medie). După 5 mg propranolol i.v., ritmul sinuzal a scăzut în 15 minute la 72/min. şi tensiunea arterială la 107 mm Hg.

O atenţie deosebită trebuie acordată efectelor β-adrenoliticelor la nivelul aparatului respirator.

S-a semnalat că, la cobai, administrarea de narcotice volatile (eter, cloroform) în doze obişnuite, după un pretratament cu β-adrenolitice, poate produce colaps. De asemenea, cobaiul pretratat cu propranolol face bronhospasm sub influenţa eterului.

Cunoscînd aceste fapte, Boissier şi colab. (1968) au cercetat interacţiunea mai multor anestezice generale volatile asociate cu diferite β-adrenolitice la nivelul arborelui traheobronşic. Toate asocierile produc bronhospasm. Efedrina nu blochează suficient acest efect. Isoprenalina antagonizează chiar la doze mici, dar pentru scurt timp. La doze mai mari acţiunea este mai durabilă. Antispasticele musculotrope (papaverina, teofilina) antagonizează cel mai mult bronhospasmul, atît preventiv, cît şi curativ.

3.2.1.2. Asocierea medicamentelor hipnotice şi sedative

Substanţele hipnotice sau somnifere sînt deprimante ale SNC care, administrate în anumite doze, produc inhibiţia lui într-un grad asemănător cu cel întîlnit în somnul fiziologic. În timpul somnului prin hipnotice se observă:

Scanned with OKEN Scanner

pierderea cunoştinţei, suprimarea activităţii psihice, scăderea multor funcţii pînă aproape la nivelul bazal, cu posibilitatea venirii la starea de veghe prin stimuli externi suficient de puternici.

Dintre hipnotice fac parte substanţe diferite ca structură chimică: alcooli (tricloretanol, clorobutanol); aldehide (cloral hidrat); carbamaţi (etiluretan, etinamat); ureide aciclice (bromizoval); ureide ciclice (barbiturice); piperidindione (glutetimida, metilprilona); chinazolone (metaqualona); benzodiazepine (nitrazepam).

În general, hipnoticele în doze mici au acţiune sedativă, în timp ce în doze mari, apropiate adesea de cele toxice, produc narcoză şi chiar comă şi moarte. Efectul hipnotic diferă deci de cel sedativ şi narcotic numai prin gradul inhibiţiei SNC.

Substanţele sedative sînt deprimante ale întregului SNC, care, la doze terapeutice, produc diminuarea hiperexcitabilităţii psihomotorii şi senzitive tinzînd să readucă la normal tonusul funcţional al SNC. La doze mari, sedativele deprimă mai intens întregul SNC, ceea ce face de neutilizat aceste substanţe ca hipnotice. În prezent se utilizează ca sedative mai ales bromurile şi unele extracte vegetale (valeriana, pasiflora, crategus).

Dată fiind frecvenţa foarte mare a cazurilor de hiperexcitabilitate psihomotorie şi senszitivo-senzorială întîlnite în practica medicală, prescrierea hipnoticelor şi sedativelor cunoaşte o largă răspîndire. La multe persoane aceste substanţe se administrează în mod repetat, uneori timp de săptămîni şi luni de zile. Adesea, hipnoticele şi sedativele se asociază cu alte medicamente, destinate tratamentului celor mai diferite suferinţe, care pot coexista la bolnavii trataţi.

În prezent se cunosc multe interacţiuni ale hipnoticelor şi sedativelor cu alte medicamente, avînd ca rezultat, fie potenţarea sau antagonizarea efectelor acestora asupra SNC, fie diminuarea sau accentuarea acţiunilor substanţelor asociate. Numeroase lucrări se referă la interacţiunile barbituricelor. Astfel, se ştie că barbituricele sînt metabolizate prin intervenţia sistemelor oxidazice microzomale. Substanţele care influenţează aceste enzime interferează cu biotransformările barbituricelor. Aşa cum s-a arătat, adesea, aceste substanţe acţionează bifazic: după o inhibiţie iniţială a metabolizării barbituricelor, care durează de obicei 36—48 de ore, urmează o perioadă de creştere a activităţii enzimatice. Diversele substanţe cunoscute ca avînd astfel de efecte acţionează predominant, fie inhibitor, fie stimulator asupra enzimelor. Faza inhibitoare este dominantă la antidepresivele triciclice, IMAO, azaciclonol. La meprobamat, clorpromazină, fenobarbital, barbital, glutetimidă, primidonă, clorobutanol se observă o fază inhibitoare slabă, urmată de creşterea pronunţată a activităţii enzimatice. Experimental, pretratamentul cu vitamina B_1 şi ac. nicotinic prelungeşte timpul de somn al pentobarbitalului şi barbitalului. Acelaşi efect a fost observat la biotină, probabil întîrziind metabolizarea hepatică. Nicotinamida şi piridoxina scad uşor în acest timp (Kalyanpur, 1968).

Printre interacţiunile barbituricelor cu alte medicamente menţionăm creşterea vitezei metabolizării anticoagulantelor cumarinice (Conney şi colab., 1964).

Un efect particular, grav, al barbituricelor apare la persoane suferind de porfirie acută intermitentă. Normal, în sinteza porfirinelor în ficat se produce condensarea succinil-CoA cu glicina, formîndu-se ac. δ-aminolevulinic (AAL).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 9

Interacțiunile medicamentelor hipnotice și sedative

Substanțele	Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
Hipnotice și sedative (în general)	Substanțe deprimante ale SNC (narcotice, etanol, tranchilizante, neuroleptice etc.)	Accentuarea efectului deprimant asupra SNC	Adiție sau potențare
Barbiturice	Etanol	Accentuarea efectului deprimant asupra SNC	Potențare
	Fenotiazine	Accentuarea efectelor deprimante centrale	Potențare
	Hipnotice	Posibilă accentuarea efectului deprimant asupra SNC	Potențare
	Derivați de benzodiazepină	Efecte variabile asupra acțiunii barbituricelor	Vezi textul
	Fenitoina	În general, efecte clinice puțin modificate	Fenobarbitalul diminuează acțiunea anticonvulsivantă a fenitoinei, scăzînd concentrația sanguină a acesteia prin inducția enzimatică. Pe de altă parte, fenobarbitalul are efect anticonvulsivant propriu
	Antidepresive triciclice	Posibilă accentuarea efectelor barbituricelor	Inhibiția enzimelor microzomale care metabolizează barbituricele
	I M A O	Posibilă accentuarea efectelor barbituricelor	Inhibiția enzimelor care metabolizează barbituricele

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 9 *(continuare)*

Substanţele	Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
	Nicetamida	Accentuarea efectului pentobarbitalului (experimental)	Inducţie enzimatică
	Fenilbutazona	Diminuarea efectelor fenilbutazonei	Inducţie enzimatică
	Amidopirina	Posibile accidente neurologice la persoane suferind de porfirie acută	Vezi textul
		Accentuarea acţiunii deprimante pe SNC	Potenţare
	Antihistaminice	Diminuarea efectelor antihistaminicelor	Inducţia enzimatică
		Eventual accentuarea efectului sedativ	Sinergism
	Anticoagulante de sinteză	Diminuarea efectului anticoagulant	Inducţie enzimatică
	Derivaţi de sulfoniluree	Prelungirea efectului barbituricelor	—
	Alcalizante ale urinii Acetazolamida	Diminuarea efectelor barbituricelor	Grăbirea excreţiei renale
	Hormonii steroizi	Diminuarea efectelor hormonilor	Inducţie enzimatică
	Griseofulvina	Diminuarea efectelor griseofulvinei	Inducţie enzimatică
	Insecticide clorurate	Diminuarea efectelor barbituricelor	Inducţie enzimatică
	Aneurina, ac. nicotinic, biotina	Prelungirea efectelor barbituricelor	Întîrzierea metabolizării

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 9 *(continuare)*

Substanţele	Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
Cloral hidrat	Anticoagulante de sinteză	Diminuarea efectului anticoagulant	Inducţie enzimatică
	I M A O	Accentuarea efectelor cloralului hidrat	Inhibiţia enzimelor care metabolizează cloralul hidrat
Glutetimida	Anticoagulante de sinteză	Diminuarea efectului anticoagulant	Inducţie enzimatică
Metaqualona	Scopolamina	Posibilă prelungirea acţiunii scopolaminei	—
	Carbamezepin	Diminuarea efectelor deprimante	—
	Antihistaminice inhibitoare ale S N C	Accentuarea efectelor metaqualonei	Potenţare

În această reacţie intervine enzima AAL-sintetaza, existentă în mitocondriile celulei hepatice. Barbituricele, amidopirina, griseofulvina etc. stimulează activitatea AAL-sintetazei şi deci cresc producerea de porfirine.

La persoane suferind de porfirie acută, administrarea barbituricelor, singure sau asociate cu medicamentele citate produce creşterea marcată a porfirinelor în sînge şi accidente grave, uneori fatale, datorite demielinizării extensive a nervilor periferici.

Barbituricele şi alcoolul etilic se potenţează reciproc. La persoane care au consumat o cantitate mai mare de alcool, administrarea unui barbituric produce efecte deprimante centrale intense, pînă la comă.

Asocierea barbituricelor cu antihistaminice duce la creşterea toleranţei pentru fiecare din cele două grupe de substanţe. Astfel, după un gram de barbituric asociat cu prometazină, Gaultier şi colab. (1963) au semnalat numai somnolenţă, ameţeli şi palpitaţii. După aceşti autori, intoxicaţii cu barbiturice suportă doze de antihistaminice care, administrate singure, ar produce agitaţie delirantă. Pe baza acestor observaţii, autorii propun utilizarea barbituricelor în tratamentul accidentelor delirante ale antihistaminicelor.

La şoarece, nicetamida (25 mg/kilocorp, i.v.) administrată la 10 minute după pentobarbital (45 mg/kilocorp i.p.), prelungeşte semnificativ timpul somnului barbituric. Efectul se datoreşte inhibiţiei enzimelor microzomale, care

Scanned with OKEN Scanner

metabolizează barbituricul (Botting şi Burden, 1968). Considerăm interesantă această observaţie, întrucît nicetamida este o substanţă excitantă a S.N.C., cu predominanţă bulbară. De altfel şi la om nicetamida are efect antinarcotic slab.

Analgezicele-antipiretice antiinflamatoare potenţează acţiunea hipnotică a hexobarbitalului, pentobarbitalului şi barbitalului (Grosman şi colab., 1968). În schimb, glutetimida stimulează enzimele hepatice, care metabolizează barbituricele, diminuînd acţiunea acestora.

Mazel şi Bush (1969) au demonstrat experimental potenţarea efectului inhibitor central al barbitalului prin asociere cu fizostigmină.

Fenomenul a fost atribuit modificării permeabilităţii barierei hematoencefalice ca urmare a inhibiţiei colinesterazei. Totuşi, nu s-a găsit o diferenţă în concentraţia barbitalului din creier la animalele martor şi la cele tratate cu asocierea menţionată. Aceiaşi autori au arătat că adrenalina grăbeşte instalarea şi creşte intensitatea efectului inhibitor central al barbitalului.

După Jori, Bianchetti şi Prestim (1969), la două ore după administrarea orală a noretinodrelului în doză de 50 mg/kilocorp la şobolani, durata acţiunii hipnotice a pentobarbitalului este prelungită, efectul datorîndu-se creşterii concentraţiei barbituricului în creier. Medroxiprogesterona (10 mg/kilocorp) administrată singură sau asociată cu etinilestradiol (0,018 mg/kilocorp) şi noretinodrel (10 mg/kilocorp) asociat cu mestranol (0,018 mg/kilocorp), pe cale orală timp de 30 de zile, scad nivelul cerebral al pentobarbitalului fără să influenţeze acţiunea hipnotică.

Medroxiprogesterona, singură sau asociată cu etinilestradiol, accentuează metabolismul p-nitroanisolului, aminopirinei şi anilinei *in vitro*, prin supernatantul obţinut din broiaj de ficat de şobolan.

Jori şi colab. (1969) au arătat că diazepamul şi clordiazepoxidul administraţi într-o singură doză prelungesc somnul indus de pentobarbital la şobolan, dar nu cresc nivelul barbituricului în creier. Administrarea repetată a celor doi derivaţi de benzodiazepină scurtează timpul de somn indus de pentobarbital. Concomitent se înregistrează scăderea barbituricului în creier.

Tratamentul femelelor gestante de şobolan sau iepure cu fenobarbital în timpul ultimei săptămîni a sarcinii stimulează activitatea enzimelor hepatice care metabolizează pentobarbitalul şi meperidina la nou-născuţi (Pantuck şi colab., 1968).

Interesante pentru terapeutică sînt unele asocieri care grăbesc eliminarea barbituricelor, avînd aplicaţii imediate în tratamentul intoxicaţiilor acute. În esenţă, acest tratament constă în grăbirea eliminării toxicului absorbit şi în terapia antişoc, asociate cu tratament antiinfecţios. (Dobrescu, 1963; Hamman, 1965). Se ştie că fenobarbitalul este metabolizat în proporţie redusă (15% în 24 de ore) şi că excreţia sa renală este lentă, deoarece 80—90% din substanţa filtrată prin glomeruli este reabsorbită în tubii renali, întrucît în urina acidă moleculele sînt nedisociate, deci liposolubile. Pe de altă parte, pH-ul plasmei influenţează repartizarea substanţei între sectoarele hidrice ale organismului. Creşterea alcaliilor în plasmă se opune pătrunderii fenobarbitalului în celule şi ridică concentraţia sa plasmatică şi în lichidul interstiţial. Alcalinizarea urinii scade reabsorbţia tubulară de la 80 la 66% din cantitatea fil-

Scanned with OKEN Scanner

trată şi măreşte net epurarea sa renală, fapt pentru care în vederea grăbirii eliminării fenobarbitalului trebuie să administrăm alcaline, folosindu-se în acest scop bicarbonatul de sodiu soluţie izotonă (14‰), care se perfuzează i.v. cîte 3—4 litri în 24 de ore. Unii autori au recomandat şi administrarea acetazolamidei (Ederen), pentru acţiunea sa diuretică şi de alcalinizare a urinii.

Printre asocierile cu acţiune hipnotică deosebită este de remarcat metaqualona (hipnotic derivat de chinazolinonă, 125 mg) cu etodroxizina (25 mg, tranchilizant derivat de clorbenzhidril-piperazină). Asocierea produce un somn apropiat de cel fiziologic, cu o inducţie scurtă, durată lungă şi fără somnolenţă după trezire. Efectul este superior nitrazepamului, medicaţiei placebo (Kullander, 1969) şi glutetimidei (Von Hohenthal, 1969).

Potrivit experienţelor lui Etzler şi colab. (1969), asocierea etanolului cu metaqualona sau nitrazepamul produce accentuarea efectelor alcoolului etilic, în timp ce asocierea cu carbamazepin (tegretol) diminuează efectele deprimante.

Serjeant A.G. (1968) a descris potenţarea efectului sedativ, hipnotic şi narcotic al metaqualonei, ureidelor hipnotice şi glutetimidei prin asociere cu acidul γ-aminobutiric (GABA) sau cu sărurile acestuia. La şobolani, GABA a fost administrat în doză de 2—20 mg/kilocorp, iar la om 5—160 mg pe doză.

După Beaubien şi colab. (1968), asocierea metaqualonei cu difenhidramină (antihistaminic derivat de etanolamină) la om produce un somn cu o durată semnificativ mai mare decît difenhidramina singură, dar apropiată de a metaqualonei. Inducţia somnului este mai rapidă după asociere, în comparaţie cu cele două componente administrate separat.

Volijnets şi colab. (1968) au arătat, la 67 de bolnavi cu alcoolism cronic, că metronidazolul are acţiune asemănătoare cu a disulfiramului, determinînd scăderea consumului de alcool pînă la pierderea totală a poftei de a bea şi chiar la apariţia unei aversiuni faţă de alcool. Autorii au studiat şi toxicitatea metronidazolului şi interacţiunea sa cu alte inhibitoare centrale la şoareci şi şobolani. În comparaţie cu martorii, metronidazolul a prelungit acţiunea inhibitoare centrală a etanolului de 3,99—12,69 ori, a barbitalului, de 3,19—12,45 ori, a cloralului hidrat de 1,96—12,06 ori şi a uretanului de 3,2—86,2 ori.

Lucrînd pe şobolani trataţi cu metronidazol, Winter şi colab. (1969) au demonstrat că toxicitatea alcoolului este scăzută, DL_{50} fiind mai ridicată decît la martori. După administrarea repetată a medicamentelor timp de zece zile, autorii au observat reducerea mortalităţii în comparaţie cu animale tratate cu alcool şi disulfiram. Acţiunea de potenţare a narcozei etanolice a fost asemănătoare la metronidazol şi disulfiram. Pe baza acestor rezultate, autorii consideră că metronidazolul ar putea fi superior disulfiramului în tratamentul alcoolismului cronic, efectele secundare fiind mai reduse, întrucît metronidazolul are un efect protector faţă de acţiunea toxică hepatică şi generală a alcoolului.

Scanned with OKEN Scanner

3.2.1.3. Asocierea medicamentelor tranchilizante şi neuroleptice

Substanţele tranchilizante şi neuroleptice sînt inhibitoare ale S.N.C. cu acţiune predominantă asupra tulburărilor psihomotorii şi senzitivo-senzoriale. Aceste substanţe fac parte dintr-o clasă mai cuprinzătoare de medicamente cu acţiune predominantă asupra funcţiilor psihice, ceea ce a determinat desemnarea lor cu denumirea „psihotrope", iar partea din farmacologie consacrată studiului lor a fost numită „psihofarmacologie".

Tranchilizantele şi neurolepticele, avînd acţiune de diminuare a activităţii mentale, sînt numite şi substanţe psiholeptice.

Substanţele tranchilizante propriu-zise sau minore (*tranquillus* — lat.= =liniştit) se mai numesc şi anxiolitice (*anxietas* — lat.=nelinişte, îngrijorare) sau ataractice (grec *a*=fără; *taraxis*=tulburare). Ele reduc starea de tensiune psihică, diminuează anxietatea, echilibrează comportarea afectivă şi reacţiile emoţionale. La doze terapeutice, nu influenţează facultăţile intelectuale şi funcţiile senzoriale, nu produc deprimarea evidentă a S.N.C. şi nici somn. Intensitatea efectelor lor nu creşte cu doza şi nu se observă gradarea efectelor deprimante: sedare — somn hipnotic — somn narcotic, în funcţie de doză. Doze foarte mari pot produce uneori efecte stimulatoare.

Tranchilizantele folosite curent în terapeutică sînt: derivaţi de alcooli (meprobamat); derivaţi de difeniluretan (benactizină, hidroxizină); derivaţi de benzodiazepină (clordiazepoxid, diazepam, oxazepam).

Substanţele neuroleptice se mai numesc neurolitice, neuroplegice, tranchilizante majore.

Aceste substanţe au trei tipuri de acţiune: 1. Din punct de vedere psihofiziologic, scad tensiunea nervoasă, produc calmarea stărilor de hiperexcitabilitate, neutralitate afectivă şi emoţională. La doze mari produc somnolenţă mai uşor reversibilă decît după hipnotice. Neurolepticele produc diminuarea activităţii psiho-motorii, scăderea iniţiativei motorii, a agitaţiei şi agresivităţii. De asemenea, produc deprimarea S.N.V. 2. Din punct de vedere clinic, neurolepticele au acţiune antipsihotică, fiind active în psihozele acute şi cronice manifestate prin agitaţie, confuzie, delir, tulburări neuromusculare. 3. Din punct de vedere neurologic, neurolepticele produc tulburări extrapiramidale, reversibile.

Neurolepticele folosite în mod curent în terapeutică sînt: 1. derivaţi de fenotiazină (clorpromazină, promazină, levomepromazină, proclorperazină, trifluoperazină, tioridazină); 2. analogi ai fenotiazinelor (protipendil, clorprotixen); 3. alcaloizi din Rauwolfia (reserpina); 4. derivaţi de butirofenone (haloperidol, triperidol, droperidol).

Tranchilizantele şi neurolepticele se administrează în numeroase afecţiuni care fac obiectul psihiatriei, dar şi al altor specialităţi medicale. În practică, aceste substanţe se asociază frecvent cu alte medicamente.

După Deniker (1963), asocierea medicamentelor este necesară adesea în terapeutica psihiatrică, în cazurile în care tulburările prezentate de bolnavi sînt complexe: anxietate, delir etc.

Întrucît bolile nervoase şi psihice au frecvent tendinţa de evoluţie cronică, tratamentul de lungă durată aplicat implică cunoaşterea atentă a farmacodi-

Scanned with OKEN Scanner

namiei medicamentelor administrate, a efectelor asocierii lor, a posibilităţilor de prevenire sau de înlăturare a acţiunilor secundare nefavorabile

Deniker (1963), luînd în considerare principalele efecte clinice ale neurolepticelor, le clasifică în trei grupe:

a) Neuroleptice sedative şi hipnotice, care produc efecte vegetative akinetice, indicate îndeosebi în tratamentul agitaţiei şi insomniei: levopromazina, clorpromazina.

b) Neuroleptice „medii", care produc puţine efecte secundare la doze uzuale: tioridazina, flufenazina, haloperidol.

c) Neuroleptice „dezinhibitoare", care produc frecvent efecte extrapiramidale „de excitaţie", hiperkinetice, fiind indicate în schizofrenie, cînd predomină inerţia şi apatia: proclorperazina, perfenazina, trifluoperazina, tiopropenazina.

După acest autor, cînd există tulburări clinice complexe sau pentru combaterea unor efecte secundare este justificată asocierea substanţelor cu acţiuni de tip diferit.

Freeman (1967), studiind valoarea terapeutică a combinaţiilor de medicamente psihotrope, împarte asocierile posibile în şase categorii:

a) asocierea tranchilizantelor majore între ele;
b) asocierea tranchilizantelor majore cu minore;
c) asocierea antidepresivelor între ele;
d) asocierea antidepresivelor cu tranchilizante majore;
e) asocierea antidepresivelor cu tranchilizante minore;
f) asocierea antidepresivelor cu aminoacizi.

Potrivit acestui autor, asocierile nu prezintă avantaje faţă de o singură substanţă, cu excepţia asocierilor din grupul *d*.

Pe baza acestor concluzii, Lowney şi Cedarlaaf (1969) au cercetat efectele asocierii flufenazinei (0,5 mg) cu amitriptilină. Acţiunea a fost comparată cu a amitriptilinei singure, urmărind 80 de bolnavi cu stări depresive. Rezultatele asocierii au fost semnificativ mai bune decît ale amitriptilinei singure. Efectele secundare sînt asemănătoare calitativ cu ale celor două substanţe şi nu apar mai frecvent decît după amitriptilină singură.

Trebuie arătat că utilizarea psihotropelor, atît singure, cît şi asociate, nu este lipsită de riscuri. După un studiu, întreprins de „Comitetul britanic asupra securităţii medicamentelor" (1967), în trei ani au fost înregistrate în Anglia 1 160 de efecte secundare nefatale şi 91 de cazuri letale. Dintre acestea, 403 reacţii diverse şi 25 de cazuri letale s-au datorat tranchilizantelor şi 419, respectiv 17, antidepresivelor. Asocierea tranchilizante-antidepresive a produs 141 de reacţii diverse şi 32 mortale. Dacă s-a administrat un al treilea produs au apărut 197 de efecte adverse diferite şi 17 decese.

Clorpromazina şi alţi derivaţi de fenotiazină potenţează toate substanţele inhibitoare ale S.N.C. Astfel, clorpromazina prelungeşte durata somnului barbituric, mecanismul acestei potenţări fiind complex. Substanţa potenţează efectele alcoolului, datorită inhibării alcool-dehidrogenazei, accentuează efectul analgezic al morfinei şi îi prelungeşte durata. În acelaşi timp, efectul miotic şi cel sedativ central al morfinei sînt mărite (Frazer şi Isabell, 1956). Acţiunea deprimantă respiratorie a meperidinei este accentuată de clorpromazină (Lam-

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 10

Interacţiunile medicamentelor neuroleptice

Substanţele	Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
Neuroleptice (în general)	Substanţe deprimante ale SNC (narcotice, hipnotice, sedative etc.)	Accentuarea efectului deprimant asupra SNC	Sinergism
	I M A O	Accentuarea efectelor neurolepticelor	—
	Nicotinamida	Posibilă mărirea efectelor clorpamazinei şi reserpinei asupra S N C	Potenţare
Derivaţii de fenotiazină şi analogi	Anticonvulsivante	Posibilă diminuarea efectului anticonvulsivantelor	Scăderea pragului convulsiv la persoane susceptibile
	Morfină	Accentuarea efectului sedativ şi analgezic	Sinergism
	Meperidină	Accentuarea efectului deprimant respirator şi a celui sedativ	Potenţare
	Antiparkinsoniene	Diminuarea sau înlăturarea sindromului extrapiramidal produs de fenotiazine	Antagonism
	Reserpină	Accentuarea efectelor celor două grupe, îndeosebi hipotensiune	Potenţare
	Noramidopirin	Accentuarea efectului antipiretic, cu posibilitatea unei hipotermii grave	Potenţare
	I M A O	Posibilă apariţia de efecte extrapiramidale şi hipertensiune	Sinergism
	Antidepresive triciclice	Efecte favorabile în forme agitate ale depresiunilor. Posibilă accentuarea efectelor adverse extrapiramidale şi apariţia de hipotensiune şi atropinism	Sinergism

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 10 *(continuare)*

Substanţele	Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
	Pentetrazol Picrotoxină	Posibilă apariţia convulsiilor	Scăderea pragului convulsiv la persoane susceptibile
	Antihistaminice	Accentuarea efectelor inhibitoare centrale: atropinism	Sinergism
	Adrenalină	Posibilă apariţia unui efect hipotensiv (grav nu se va administra adrenalina în tratamentul hipotensiunii produse de fenotiazine)	Fenotiazinele pot inversa acţiunea presoare a adrenalinei
	Procaina	Posibilă accentuarea efectelor clorpromazinei	Întărirea efectelor adrenolitice ale clorpromazinei
	Anticolinergice	Posibilă accentuarea efectelor anticolinergice	Potenţare; fenotiazinele au efect parasimpatolitic propriu
	Chinidină	Posibilă accentuarea efectului deprimant cardiac	Sinergism; fenotiazinele au acţiune de tip chinidinic
	Hipotensive Saluretice	Posibilă accentuarea efectului hipotensiv	Potenţare; fenotiazinele au acţiune proprie deprimantă vegetativă; în cazul de faţă este important efectul simpatolitic
	Cortizon	Posibilă diminuarea efectelor clorpromazinei	Grăbirea eliminării
	Androgeni	Posibilă accentuarea efectelor clorpromazinei	Întîrzierea eliminării
	Piperazină	Accentuarea efectelor adverse extrapiramidale ale fenotiazinelor	Potenţare; piperazina are acţiune centrală stimulatoare
	Insecticide	Accentuarea efectelor insecticidelor	—

Scanned with OKEN Scanner

bertsen şi colab., 1961). Fenotiazinele influenţează aparatul cardiovascular prin mecanism central şi periferic, astfel încît asocierea cu hipotensive poate produce uneori scăderi neprevăzute ale tensiunii arteriale.

Fenotiazinele coboară pragul convulsivant, fapt pentru care trebuie administrate cu prudenţă la epileptici. Efectul devine adesea evident cînd acestea se asociază cu alte medicamente, de exemplu antidepresive triciclice, care coboară, de asemenea, pragul excitabilităţii.

Fenotiazinele au acţiune de tip chinidinic asupra conducerii miocardice, substanţele respective putînd produce tahicardie ventriculară, asemănătoare cu cea produsă de doze toxice de chinidină. Asocierea cu chinidină trebuie de aceea evitată.

Experimental, procaina potenţează acţiunea neuroleptică a clorpromazinei (Izgina, 1968). Se observă accentuarea acţiunii anticonvulsivante a clorpromazinei, creşterea influenţei acesteia asupra acţiunii narcoticelor şi hipnoticelor, asupra reflexului de orientare, tonusului muscular, agresivităţii provocate etc. Autorul consideră că acest efect s-ar datora întăririi efectelor adrenolitice ale clorpromazinei.

Nicotinamida măreşte acţiunea clorpromazinei sau reserpinei asupra S.N.C. (Burton şi colab., 1960).

Deşi clorpromazina singură inhibă funcţia tiroidei, scăzînd acumularea I^{131} în tiroidă la om (Milcu şi colab., 1957), s-a dovedit că, la bolnavi psihici, clorpromazina asociată cu prociclidina a produs creşterea captării I^{131} de către tiroidă, în timp ce imipramina nu a avut un astfel de efect. *Clearance*-ul renal al I^{131} a fost scăzut sub influenţa asocierii clorpromazină-prociclidină şi nu a fost influenţat de imipramină (Bumberg şi Klein, 1969).

În ceea ce priveşte cinetica clorpromazinei se ştie că substanţa se absoarbe bine din tubul digestiv şi este metabolizată în ficat, procesul fiind încetinit în inaniţie, se elimină lent prin urină, excreţia fiind completă în cîteva zile după o singură administrare.

Cowen şi Martin (1968) au urmărit excreţia urinară a clorpromazinei la 28 de pacienţi senili care nu primiseră nici o medicaţie de 12—18 luni, constatînd totodată că eliminarea clorpromazinei creşte prin asociere cu cortizon şi scade prin androgeni.

Reserpina, principalul alcaloid din Rauwolfia, a fost mult studiată atît experimental, cît şi clinic.

Este cunoscut efectul nociv al reserpinei şi al aspirinei asupra mucoasei gastrice, cînd sînt administrate singure, precum şi creşterea frecvenţei leziunilor cînd cele două substanţe sînt administrate asociat (Ferrier şi colab.).

Reserpina asociată cu alte substanţe active asupra SNC influenţează în mod diferit acţiunea acestora. Au fost descrise două faze în acţiunea reserpinei (Holtz, 1961). O primă fază, scurtă, în care datorită eliberării lor, monoaminele cresc în sînge şi urină. La nivelul S.N.C. apar fenomene de stimulare, iar în periferie efecte de tip simpaticotonic: tahicardie, hipertensiune, hiperglicemie, piloerecţie. În această fază, reserpina potenţează acţiunea analgezică a morfinei (Shaumann, 1958), dar scurtează efectul hipnotic al hexobarbitalului.

În a doua fază, de lungă durată, cantitatea de monoamine din S.N.C. şi din periferie scade. La nivelul S.N.C. apar fenomene de sedare, iar în periferie

Scanned with OKEN Scanner

efecte de tip parasimpaticoton: bradicardie, hipotensiune, mioză etc. În această fază, analgezia morfinică este diminuată (Schneider, 1954), somnul hexobarbitalic prelungit, iar pragul pentru convulsii electrice sau prin pentetrazol este coborît (Chen și colab., 1954).

Pfeifer și Galambos (1967) au tratat șoareci cu nialamid (50—100 mg/kilocorp) sau cu pargilină (100 mg/kilocorp). La 24 de ore pentru primul lot și la o oră și jumătate pentru al doilea, au administrat reserpină i.p., 4,5 respectiv 0,5 mg/kilocorp. În aceste condiții au observat că reserpina este de 15—20 de ori mai toxică la șoarecii ținuți în grup, decît la animalele izolate. De asemenea, hipertermia și hipermotilitatea produse de reserpină după IMAO sînt mai mari decît la șoarecii în grup. Creșterea toxicității este legată de modificarea concentrației catecolaminelor din creier, întrucît este diminuată de α-metil-m-tirozină și prenilamină.

Printre efectele metabolice ale reserpinei este interesant de menționat cel hipocolesterolemiant. Astfel, reserpina asociată cu pentoliniu a produs scăderea colesterolului sanguin (Orvis H. H. și colab., 1958). De asemenea, reserpina

TABELUL 11

Interacțiunile medicamentelor tranchilizante

Substanțele	Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
Tranchilizante (în general)	Deprimante ale SNC (alcool, narcotice, barbiturice, hipnotice, sedative etc.)	Accentuarea efectului deprimant asupra SNC	Sinergism
	IMAO	Accentuarea efectelor tranchilizantelor	—
Meprobamat	Anticoagulante de sinteză	Diminuarea efectului anticoagulant	Inducție enzimatică
Benzodiazepine (în general)	Antidepresive triciclice	Accentuarea efectului sedativ și fenomene de atropinism	Sinergism
Clordiazepoxid	Anticoagulante de sinteză	Modificarea variabilă a efectului anticoagulant	—
	ACTH	Clordiazepoxidul împiedică eozinopenia produsă de ACTH	—
Diazepam	Anticonvulsivante	Posibilă diminuarea efectului anticonvulsivant	Coborîrea pragului convulsivant

Scanned with OKEN Scanner

(0,1 mg/kilocorp/zi) administrată oral timp de 10 săptămîni la şobolani, împreună cu mecamilamina (0,2 mg/kilocorp/zi), a redus semnificativ colesterolul devenit crescut şi a inhibat dezvoltarea ateromatozei aortice la animale normotensive şi la cele hipertensive, menţinute la dietă aterogenă (Smith şi Rossi, 1962).

Dintre tranchilizantele minore, asocieri interesante se realizează cu diazepamul. În anestezia din chirurgia de urgenţă, pentru intervenţii de mică amploare, la etilici, la bătrîni, şocaţi, hemoragici, Emmanuel şi Léger (1967) au obţinut rezultate favorabile folosind ca premedicaţie diazepamul asociat cu metoclopramid (primperan), asociaţie în care prima substanţă acţionează tranchilizant, în timp ce a doua are efect antiemetic intens şi de diminuare a reacţiilor funcţionale digestive, acţionînd electiv asupra centrilor din trunchiul cerebral. Autorii au folosit un amestec conţinînd cîte 10 mg din fiecare substanţă, administrat repede intravenos.

În alte asocieri se va ţine seama că derivaţii de benzodiazepină potenţează efectele sedative şi/sau cele de tip atropinic ale barbituricelor, fenotiazinelor, antidepresivelor triciclice.

O interrelaţie deosebită a fost descrisă între clordiazepoxid şi ACTH (Dasgupta şi Mukherjee, 1967). Derivatul de benzodiazepină opreşte scăderea numărului eozinofilelor după administrarea ACTH, dar nu influenţează eozinopenia produsă de cortizon. Cunoscînd această relaţie, este necesar a evita administrarea clordiazepoxidului înainte de efectuarea testului Thorn.

3.2.1.4. Asocierea medicamentelor anticonvulsivante, antiparkinsoniene, miorelaxante

Substanţele anticonvulsivante inhibă sau diminuează intensitatea convulsiilor produse experimental prin excitante ale S.N.C. (pentetrazol, picrotoxină, stricnină) sau prin curent electric, iar la om influenţează convulsiile întîlnite în diferite stări patologice, fiind active în mod particular în epilepsie.

Dintre deprimantele S.N.C., cu acţiune anticonvulsivantă sînt folosite narcoticele, hipnoticele, tranchilizantele şi neurolepticele. Primele două grupe de substanţe au acţiune inhibitoare generală. Celelalte nu au efect electiv anticonvulsivant, fapt pentru care nu sînt utile în practică. Substanţele cu acţiune electivă anticonvulsivantă se clasifică după criteriul structurii chimice în: 1. barbiturice (fenobarbital); 2. derivaţi de pirimidindionă (pirimidona); 3. hidantoine (fenitoina, atotoina); 4. oxazolidindione (trimetadiona); 5. derivaţi de aciluree (fenacetamida); 6. derivaţi de azepină (carbamazepina).

Antiparkinsonienele sînt substanţe naturale sau de sinteză care pot ameliora clinic diferite tulburări (rigiditate, hipokinezie, tremor) întîlnite în sindromul parkinsonian postencefalitic, aterosclerotic sau idiopatic.

În tratamentele instituite trebuie avut în vedere că boala este cronică şi progresivă, că antiparkinsonienele reprezintă medicaţia simptomatică şi că rezultatele cele mai bune care se pot obţine cu aceste substanţe constau în ameliorări la 60—80% din bolnavi, hipertonia fiind mai bine influenţată decît hipo- şi hiperkinezia. Întrucît nici un argument nu permite *a priori* prescrierea unui medicament, tratamentul trebuie individualizat prin tatonare, dozele eficace

Scanned with OKEN Scanner

variind foarte mult. Cînd se instalează obişnuinţa, se schimbă preparatul. Se pot asocia 2—3 medicamente pentru a întîrzia apariţia toleranţei.

Structura chimică a antiparkinsonienelor este diferită: alcaloizi (atropina, scopolamina), derivaţi de dietilaminoetanol (caramifen), fenotiazine (dietazina, profenamina), piperidine (trihexifenidil, hiperidina).

Miorelaxantele sînt substanţe care diminuează tonusul normal al muşchilor scheletici şi inhibă contractura acestora, acţionînd la nivelul S.N.C. Miorelaxantele blochează neuronii de asociaţie din măduva spinării, trunchiul cerebral şi centrii subcorticali. Nu influenţează reflexele monosinaptice. Experimental, miorelaxantele diminuează sau inhibă complet faza tonică a convulsiilor electrice şi împiedică acţiunea convulsivantă a stricninei. Clinic, relaxantele musculare sînt utilizate pentru tratamentul contracturilor muşchilor striaţi de diferite origini (piramidală, hipertonie extrapiramidală, torticolis, artrite, miozite, tenosinovite), în tratamentul afecţiunilor convulsivante, ca relaxante musculare în chirurgie.

Clasificarea miorelaxantelor se face avînd drept criteriu structura chimică: 1. eteri ai glicerolului (mefenesina, miocaina); 2. carbamaţii (meprobamat); 3. derivaţi de benzoxazol (clorzoxazona); 4. derivaţi de piridină (feniramidol).

Fiecare din medicamentele grupelor menţionate poate fi administrat în asociere, rezultînd adesea interrelaţii particulare.

În privinţa interrelaţiilor dintre fenobarbital şi difenilhidantoină, rezultatele obţinute de diferiţi autori sînt contradictorii. Cucinell şi colab. (1963), lucrînd pe şobolan şi cîine, au găsit că semiviaţa difenilhidantoinei este mult redusă dacă se asociază cu fenobarbital. La epileptici, Cucinell şi colab. (1965) au găsit că după administrarea difenilhidantoinei timp de 14 zile (300 mg/zi), concentraţia sanguină scade mult, dacă se asociază cu fenobarbital.

În schimb, Kutt şi colab. (1968), urmărind două loturi de epileptici trataţi cu difenilhidantoină singură sau asociată cu fenobarbital, nu au găsit diferenţe între concentraţiile sanguine ale difenilhidantoinei.

Kristensen şi colab. (1969) au arătat că pretratamentul cu fenobarbital la 12 oameni timp de 10 zile creşte rata dispariţiei difenilhidantoinei după injectarea intravenoasă a substanţei marcate cu C^{14}. Fenobarbitalul nu modifică cantitatea de difenilhidantoină ultrafiltrată şi nici distribuirea ei. Autorii conchid că este vorba de creşterea metabolizării difenilhidantoinei. La doi bolnavi intoxicaţi cu barbiturice, semiviaţa difenilhidantoinei a fost de 4,25 şi 3,75 ore, în timp ce valorile medii normale sînt de 11,3 ore.

Olesen şi Jensen (1969) au urmărit interacţiunea dintre sultiam (Ospolot, anticonvulsivant cu structură de sulfamidă, derivat de sulfanilfenilbutansultiam, slab inhibitor al anhidrazei carbonice) şi fenitoină sau fenobarbital la şapte bolnavi epileptici. Sultiamul a fost administrat în doză de 400 mg/zi, timp de o săptămînă şi 600 mg/zi în următoarele trei săptămîni. Autorii au determinat concentraţia serică a celor trei substanţe, precum şi efectele clinice. În timpul administrării asocierii s-a înregistrat creşterea concentraţiei serice a fenitoinei, pentru ca după întreruperea administrării sultiamului concentraţia fenitoinei să scadă. Concentraţia serică a fenobarbitalului a fost variabilă, toţi bolnavii manifestînd efecte secundare (somnolenţă, ameţeli, scădere în greutate, adinamie).

Creşterea concentraţiei sanguine a fenitoinei prin asociere cu sultiamul a fost comunicată şi de Hansen (1968).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 12

Interacţiunile medicamentelor anticonvulsivante

Substanţele	Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
Anticonvulsivante (în general)	Diazepam	Posibilă diminuarea efectului anticonvulsivantelor	Poate fi necesară mărirea dozelor de anticonvulsivante
	Fenotiazine Alcaloizi din Rauwolfia Tioxantene	Posibilă diminuarea efectului anticonvulsivantelor	Coborîrea pragului convulsivant la persoane susceptibile
	Antidepresive triciclice	Posibilă diminuarea efectului anticonvulsivantelor	Poate fi necesară modificarea dozelor anticonvulsivantelor
	IMAO	Influenţă variabilă asupra pragului convulsivant	—
	Inhibitoare ale anhidrazei carbonice	Accentuarea efectului anticonvulsivant	Potenţare
Barbiturice anticonvulsivante	Anticoagulante	Diminuarea efectului anticoagulant	Inducţia enzimelor care metabolizează anticoagulantele
	Progestative de sinteză	Diminuarea efectelor barbituricelor	Inducţie enzimatică
Fenitoina	Fenobarbital	Efect variabil asupra acţiunii anticonvulsivante	Fenobarbitalul accelerează metabolizarea fenitoinei prin inducţie enzimatică dar are acţiune anticonvulsivantă proprie
	Ac. acetilsalicilic	Accentuarea efectului anticonvulsivant	Apare la doze mari de aspirină
	Fenilbutazonă Sulfafenazol Feniramidol	Accentuarea efectului anticonvulsivant	Inhibiţia metabolizării fenitoinei
	Izoniazid (HIN)	Accentuarea efectului anticonvulsivant	Inhibiţia metabolizării fenitoinei

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 12 continuare

Substanţele	Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
	Ac. p-amino-salicilic (PAS)		
	Hidrocortizon	Diminuarea efectului hidrocortizonului	Stimularea metabolizării hidrocortizonului prin inducţie enzimatică
	Anticoagulante cumarinice	Accentuarea efectului anticoagulant şi a celui anticonvulsivant	Deplasarea anticoagulantelor de pe proteinele plasmatice; inhibiţia metabolizării fenitoinei
	Disulfiram	Accentuarea efectului anticonvulsivant	Inhibiţia metabolizării fenitoinei
Etotoina	Fenacemid	Posibilă apariţia unor simptome paranoide	—
Fenacetamid	Alte anticonvulsivante	Se asociază cu prudenţă la persoane alergizate	—

În tratamentul epilepsiei (marele rău) s-a propus asocierea fenobarbitalului cu cafeina (Rupolo, 1968) sau cu norpseudoefedrina (Kruger şi Rabending, 1968).

În prima asociere, proporţia fenobarbital : cafeină a fost de 2:1. Doza zilnică de fenobarbital necesară pentru controlul crizelor a fost cuprinsă între 60—780 mg/zi şi nu a avut legătură cu vîrsta, sexul, frecvenţa crizelor, lungimea evoluţiei.

Asocierea fenobarbitalului cu norpseudoefedrină în proporţii echimoleculare a necesitat doze de 300—450 mg/zi, asocierea producînd efecte secundare mai mici decît fenitoina şi pirimidona.

Garreltson şi colab. (1969) au arătat că doze terapeutice de metilfenidat (ritalin) cresc nivelul plasmatic al primidonei, difenilhidantoinei şi fenobarbitalului. Prin acest efect, concentraţia fenitoinei a crescut de la nivelul terapeutic la cel toxic, producînd ataxie, mecanismul constînd în diminuarea metabolizării anticonvulsivantelor.

Lynestrenolul, progestativ de sinteză, inhibitor al activităţii ovariene, administrat la şoareci (4 mg) cu 48 de ore înainte, grăbeşte diminuarea nivelului plasmatic al fenobarbitalului şi fenitoinei şi diminuează efectul lor anticonvulsivant Lynestrenolul scurtează durata somnului hexobarbitalic şi accelerează metabolizarea acestuia (Rumke şi Noordhoek, 1969).

Studii experimentale întreprinse de Kutt şi colab. (1968) au demonstrat că HIN (6 mg/kilocorp, la şobolan) inhibă metabolismul difenilhidantoinei, pro-

Scanned with OKEN Scanner

ducînd creşterea nivelului sanguin şi prelungirea menţinerii acesteia în sînge. Cercetări *in vitro* au arătat că HIN produce inhibarea parahidroxilării difenilhidantoinei, prin mecanism necompetitiv, fiind activă la concentraţia 10^{-5}M. În această acţiune, HIN este mai activă decît alte antituberculoase (PAS, cicloserină), dar asocierea HIN+PAS produce efecte superioare sumei acţiunilor celor două substanţe considerate separat. La om, HIN, fenilbutazona, sulfafurazolul, PAS, dicumarolul, inhibă parahidroxilarea fenitoinei cu creşterea nivelului plasmatic al acesteia. De asemenea, disulfiramul produce creşterea concentraţiei fenitoinei în serul sanguin (Olesen, 1966).

Lucrînd pe şobolani la care au realizat un reflex condiţionat, Goldberg şi Ciofalo (1969) au observat că difenilhidantoina (DFH) în doze anticonvulsivante nu modifică comportamentul. Clordiazepoxidul (CD) în doză de 1,875 mg/kilocorp diminuează răspunsurile condiţionate la unele animale, efectul fiind proporţional cu doza pentru cantităţi mai mari, care însă nu produc deprimare evidentă. DFH nu creşte şi nu antagonizează efectul CD.

Gerber şi Arnold (1968) au studiat efectul unor substanţe asupra metabolismului difenilhidantoinei, zoxazolaminei şi hexobarbitalului. La şoareci pretrataţi 4 zile cu o serie de substanţe, au administrat 1 mg fenitoină i.p. Cantitatea de fenitoină obţinută în 17 ore a fost semnificativ mai mică în comparaţie cu martorii. Substanţele care au accelerat metabolizarea fenitoinei au fost hidroxizina, ciclizina, clorciclizina, meclozina, norclorciclizina, fenobarbitalul şi însăşi fenitoina.

Pretratamentul cu hidroxizină reduce timpul somnului hexobarbitalic şi timpul paraliziei prin zoxazolamină la şoareci. *In vitro,* studii folosind fracţia supernatantă care conţine microzomi obţinuţi după centrifugare la 900×g timp de 20 de minute, arată creşterea metabolizării hexobarbitalului şi zoxazolaminei. La voluntari umani nu au apărut modificări în semiviaţa fenitoinei după o lună de tratament cu hidroxizină.

TABELUL 13

Interacţiunile medicamentelor antiparkinsoniene

Substanţele	Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
Antiparkinsoniene (în general)	Fenotiazine Alcaloizi din Rauwolfia Tioxantene Haloperidol	Antiparkinsonienele diminuează sau înlătură sindromul extrapiramidal care apare la administrarea de doze mari din substanţele menţionate	Antagonism
	Parasimpatomimetice	Accentuarea efectelor de tip colinergic	Sinergism

Scanned with OKEN Scanner

Printre substanţele adjuvante în tratamentul epilepsiei se remarcă inhibitoarele anhidrazei carbonice. Acţiunea anticonvulsivantă a acetazolamidei şi metazolamidei este abolită de reserpină (Gray şi colab., 1961). Autorii sînt de părere că prezenţa catecolaminelor în creier este necesară pentru efectul anticonvulsivant al inhibitorilor anhidrazei carbonice (Gray şi colab., 1961).

Şi efectul diuretic poate fi implicat în această acţiune. În acest sens pledează cercetările făcute de Kielczewska—Mrozikiewicz (1968), potrivit cărora, la şobolani, hiperhidratarea creşte incidenţa convulsiilor provocate de pentetrazol. Furosemidul are acţiune anticonvulsivantă, efectul fiind particular la animale hiperhidratate.

În tratamentul parkinsonismului a fost subliniată eficacitatea particulară a substanţelor antidepresive faţă de tulburările akinetice, care sînt puţin influenţate de antiparkinsonienele propriu-zise. Astfel, la asocierile devenite clasice trebuie adăugate şi substanţele antidepresive (psihoanaleptice), în funcţie de predominanţa diferitelor tulburări caracteristice parkinsonismului (akinezie, hipertonie, tremurături).

TABELUL 14

Interacţiunile medicamentelor miorelaxante

Substanţele	Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
Mefenesină	Barbiturice	Posibilă apariţia unui efect sedativ marcat şi deprimare respiratorie	—
Clorzoxazonă Zoxazolamină	Hidroxizină	Diminuarea acţiunii miorelaxante a zoxazolaminei	Inducţie enzimatică

3.2.1.5. Asocierea medicamentelor analgezice

Analgezicele sînt substanţe a căror acţiune principală este diminuarea sau suprimarea durerii acţionînd la nivelul S.N.C. În terapeutică se utilizează două grupe principale de substanţe analgezice: analgezicele propriu-zise, care vor fi prezentate în acest capitol şi analgezice-antipiretice, care vor face obiectul capitolului următor.

Analgezicele propriu-zise sînt substanţe naturale, semisintetice sau sintetice, care acţionează la nivelul talamusului şi scoarţei cerebrale. Ele suprimă durerea, dar influenţează şi fenomenele psihice care o însoţesc (tensiune psihică, indispoziţie, stare generală alterată), ceea ce duce la apariţia euforiei şi la nevoia de a repeta administrarea, cu instalarea toxicomaniei. În acelaşi timp, pentru obţinerea efectelor terapeutice iniţiale este necesară creşterea

Scanned with OKEN Scanner

treptată a dozei de substanță, putînd apărea în acest fel toleranța (obișnuința) însoțită de efecte secundare importante.

Analgezicele se clasifică în următoarele grupe: 1. substanțe naturale — alcaloizi din opiu (morfină, codeină); 2. substanțe semisintetice — derivați ai morfinei și codeinei (codetilina, hidromorfona); 3. substanțe sintetice (petidină, metadonă, fentanil).

Pentru terapeutică sînt utili și antagoniștii morfinei și substanțelor morfinomimetice, cel mai cunoscut fiind nalorfina.

Analgezicele, avînd o largă utilizare terapeutică, se administrează în numeroase cazuri asociate, pentru a obține potențarea efectului analgezic sau pentru a diminua efectele adverse. Uneori, substanțe administrate pentru alte indicații pot interfera cu efectele analgezicelor. De asemenea este interesant de subliniat că substanțele care influențează metabolismul catecolaminelor (reserpina, IMAO) modifică acțiunea analgezicelor. Substanțele simpato- și parasimpatomimetice potențează acțiunea analgezică.

Relativ la relația dintre morfină și sistem nervos simpatic, citățm lucrarea lui Alonso Verri și colab. (1968), care au cercetat acțiunea analgezică a morfinei la iepure, prin stimularea electrică a pulpei dentare și la șoarece, prin stimulare termică. Efectul analgezic al morfinei a fost abolit la 4 ore după injectarea unei singure doze de reserpină. Administrarea cronică de doze mici zilnice de reserpină la iepure a dus la inhibarea efectului analgezic al morfinei. Un tratament similar cu α-metiltirozină a redus mult efectul analgezic al morfinei la șoarece.

La om, reserpina potențează acțiunea analgezică a morfinei în primele 30—90 de minute, apoi o diminuează. Această influențare bifazică a analgeziei morfinice este explicată prin acțiunea reserpinei asupra catecolaminelor și prin interrelația dintre acestea și efectul morfinei. În prima fază, care apare numai la administrarea parenterală a reserpinei, cînd se realizează repede o concentrație mare a substanței, se produce creșterea catecolaminelor libere și un efect sinergic cu morfina. În faza a doua, datorită scăderii aminelor din depozite, diminuează acțiunea morfinei.

În același sens pledează și constatarea că acțiunea analgezică a morfinei este potențată, la șobolan, de iproniazidă și nialamidă (Gupta și Kulkarin, 1966).

La iepuri, iproniazida administrată singură intraperitoneal în doze mari (50—500 mg/kilocorp) nu modifică pragul la durere nici după 16 ore, dar potențează analgezia morfinică (4—32 mg/kilocorp) (Defalque, 1965).

Fenelzina (60 mg/kilocorp i.p.) este o substanță cu acțiune IMAO, care, administrată cu 60 și cu 30 de minute înaintea petidinei sau morfinei, mărește efectul primei substanțe, dar înlătură analgezia morfinică. Fenelzina accentuează efectul de diminuare a performanțelor și a temperaturii corpului, al celor două analgezice.

Reserpinizarea trei zile succesive (2; 0,5; 0,1 mg/kilocorp i.p.) nu a influențat analgezia petidinică, dar a mărit efectul morfinei. La animale reserpinizate, fenelzina are acțiune analgezică (Jonela, 1968), în timp ce la animale tratate cu iproniazidă, reserpina accentuează efectul analgezic al morfinei (Schauman, 1958).

Scanned with OKEN Scanner

Contreras și colab. (1969) au arătat că metildopa și nialamida accentuează acțiunea analgezică a morfinei la șobolan, cînd sînt asociate separat cu substanțe opiacee. Asocierea, în același timp, a morfinei cu cele două substanțe menționate are ca urmare diminuarea analgeziei. La șoarece, metildopa mărește puțin efectul analgezic al morfinei, în timp ce nialamida nu-l modifică. Administrarea simultană a celor trei substanțe este urmată de accentuarea analgeziei morfinice.

Evans-Proser (1968) a administrat petidină, morfină și apă într-o ordine întîmplătoare, la 15 bolnavi care au fost tratați anterior cu IMAO. Analgezicele au fost administrate în serii de cîte 4 injecții, în doze crescînde, la interval de 45 de minute, urmărind presiunea sanguină, frecvența pulsului, starea generală. Autorul a observat că toți bolnavii astfel tratați au reacționat normal.

Și alte substanțe influențează analgezia morfinică. Astfel, Weis (1969) a arătat antagonizarea efectului analgezic al morfinei (5 mg/kilocorp s.c.) la șoarece, prin asocierea cu clordiazepoxid (0,05—50 mg/kilocorp s.c.). Acțiunea antagonistă apare în două faze: prima, cu o intensitate maximă la 0,125 mg/kilocorp și a doua, începînd cu doza de clordiazepoxid de 0,5 mg/kilocorp, după care crește liniar. Clordiazepoxidul nu a fost analgezic în testul utilizat.

După datele obținute de Kakunaga și colab. (1966), calciul injectat intracisternal abolește acțiunea analgezică a morfinei, petidinei și dimetilambutenului, în timp ce agenții decalcifianți măresc efectul analgezic al morfinei. Complexele calciului cu agenții chelatori, ca și cu alți cationi, nu influențează răspunsul analgezic la morfină.

Amfetamina, substanță slab analgezică, produce creșterea efectului analgezic al morfinei și meperidinei, diminuînd concomitent alte efecte inhibitoare centrale ale acestora.

Insulina în doză de 0,5 u/kilocorp mărește de 2-4 ori intensitatea acțiunii analgezice a morfinei și meperidinei (Wisniewski, 1963). La această doză, insulina, administrată singură, nu modifică pragul durerii. Acțiunea de potențare nu pare a se datori nivelului glucozei în sînge și se produce cu aceeași intensitate la valori diferite ale glicemiei. Asocierea insulinei cu meperidina crește nivelul analgezicului în creierul de iepure de 3,5 ori. Această constatare sugerează că potențarea acțiunii analgezicelor prin insulină ar depinde de creșterea concentrației lor în creier.

Acțiunea analgezică a morfinei, metadonei și dextropropoxifenului este antagonizată în mare măsură de p-clorfenilalanina, o substanță depletoare de serotonină, dacă aceasta este administrată anterior morfinomimeticelor. Efectul analgezic al codeinei este antagonizat în mică măsură, iar cel al petidinei este neinfluențat. Din aceste date rezultă că depleția de serotonină ar fi cauza antagonizării efectului analgezic al morfinei (Tenen, 1968).

Literatura cuprinde unele lucruri privitoare la influențarea instalării toleranței la morfină, prin diferite asocieri. Astfel, Loh și colab. (1969) au demonstrat experimental că administrarea concomitentă a morfinei cu ciclohexamida, un antifungic sintetic, previne dezvoltarea toleranței și dependenței fizice. Creșterea *turnover*-ului serotoninei cerebrale, care însoțește dezvoltarea toleranței și a dependenței fizice, a fost de asemenea inhibată.

La șobolani pretratați cu nalorfină, toleranța la morfină se instalează cu întîrziere sau nu mai apare (Baysal F., 1968).

Scanned with OKEN Scanner

Contreras și colab. (1969) au arătat că metildopa și nialamida accentuează acțiunea analgezică a morfinei la șobolan, cînd sînt asociate separat cu substanțe opiacee. Asocierea, în același timp, a morfinei cu cele două substanțe menționate are ca urmare diminuarea analgeziei. La șoarece, metildopa mărește puțin efectul analgezic al morfinei, în timp ce nialamida nu-l modifică. Administrarea simultană a celor trei substanțe este urmată de accentuarea analgeziei morfinice.

Evans-Proser (1968) a administrat petidină, morfină și apă într-o ordine întîmplătoare, la 15 bolnavi care au fost tratați anterior cu IMAO. Analgezicele au fost administrate în serii de cîte 4 injecții, în doze crescînde, la interval de 45 de minute, urmărind presiunea sanguină, frecvența pulsului, starea generală. Autorul a observat că toți bolnavii astfel tratați au reacționat normal.

Și alte substanțe influențează analgezia morfinică. Astfel, Weis (1969) a arătat antagonizarea efectului analgezic al morfinei (5 mg/kilocorp s.c.) la șoarece, prin asocierea cu clordiazepoxid (0,05—50 mg/kilocorp s.c.). Acțiunea antagonistă apare în două faze: prima, cu o intensitate maximă la 0,125 mg/kilocorp și a doua, începînd cu doza de clordiazepoxid de 0,5 mg/kilocorp, după care crește liniar. Clordiazepoxidul nu a fost analgezic în testul utilizat.

După datele obținute de Kakunaga și colab. (1966), calciul injectat intracisternal abolește acțiunea analgezică a morfinei, petidinei și dimetilambutenului, în timp ce agenții decalcifianți măresc efectul analgezic al morfinei. Complexele calciului cu agenții chelatori, ca și cu alți cationi, nu influențează răspunsul analgezic la morfină.

Amfetamina, substanță slab analgezică, produce creșterea efectului analgezic al morfinei și meperidinei, diminuînd concomitent alte efecte inhibitoare centrale ale acestora.

Insulina în doză de 0,5 u/kilocorp mărește de 2-4 ori intensitatea acțiunii analgezice a morfinei și meperidinei (Wisniewski, 1963). La această doză, insulina, administrată singură, nu modifică pragul durerii. Acțiunea de potențare nu pare a se datori nivelului glucozei în sînge și se produce cu aceeași intensitate la valori diferite ale glicemiei. Asocierea insulinei cu meperidina crește nivelul analgezicului în creierul de iepure de 3,5 ori. Această constatare sugerează că potențarea acțiunii analgezicelor prin insulină ar depinde de creșterea concentrației lor în creier.

Acțiunea analgezică a morfinei, metadonei și dextropropoxifenului este antagonizată în mare măsură de p-clorfenilalanina, o substanță depletoare de serotonină, dacă aceasta este administrată anterior morfinomimeticelor. Efectul analgezic al codeinei este antagonizat în mică măsură, iar cel al petidinei este neinfluențat. Din aceste date rezultă că depleția de serotonină ar fi cauza antagonizării efectului analgezic al morfinei (Tenen, 1968).

Literatura cuprinde unele lucruri privitoare la influențarea instalării toleranței la morfină, prin diferite asocieri. Astfel, Loh și colab. (1969) au demonstrat experimental că administrarea concomitentă a morfinei cu ciclohexamida, un antifungic sintetic, previne dezvoltarea toleranței și dependenței fizice. Creșterea *turnover*-ului serotoninei cerebrale, care însoțește dezvoltarea toleranței și a dependenței fizice, a fost de asemenea inhibată.

La șobolani pretratați cu nalorfină, toleranța la morfină se instalează cu întîrziere sau nu mai apare (Baysal F., 1968).

TABELUL 15

Interacţiunile medicamentelor analgezice

Substanţele	Medicamentele asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
Morfina şi derivaţi	Medicamente deprimante ale centrului respirator (narcotice, barbiturice, fenotiazine, hipnotice)	Accentuarea deprimării respiraţiei	Efect sinergic asupra centrului respirator
	Nalorfină Levalorfan Pentazocină	Diminuarea sau înlăturarea efectului deprimant respirator al morfinei	Efect antagonist prin analogia structurală
	Reserpină	Acţiune diferită asupra analgeziei morfinice	Vezi textul
	IMAO	Accentuarea acţiunii deprimante centrale a morfinei	Inhibiţia metabolizării catecolaminelor
	Anticoagulante de sinteză	Mărirea efectului anticoagulantelor după tratament prelungit cu morfină şi derivaţi	—
	Amfetamina	Accentuarea efectului analgezic al morfinei şi meperidinei	Potenţare
	Insulina	Accentuarea efectului analgezic al morfinei şi meperidinei	Creşterea concentraţiei analgezicelor în creier
Meperidină	Fenotiazine	Accentuarea efectului sedativ şi deprimant respirator	Potenţare

După Dobrescu şi colab. (1970), prednisonul (3 mg/kilocorp/zi, 12 zile) substanţă inhibitoare a metabolismului proteic, întîrzie apariţia toleranţei la morfină şi diminuează sindromul de abstinenţă la şobolan, în timp ce sub influenţa testosteronului (1 mg/kilocorp/zi), substanţă anabolizantă, toleranţa se instalează mai repede, iar sindromul de abstinenţă este mai accentuat.

Dintre substanţele morfinomimetice, cea mai studiată din punctul de vedere al asocierilor a fost petidina (meperidina, mialgin). Unele aspecte ale interacţiunilor acestei substanţe au fost prezentate mai sus, o dată cu cele ale

Scanned with OKEN Scanner

morfinei. Citǎm în continuare alte exemple. Acţiunea analgezicǎ a petidinei la om este diminuatǎ prin asociere cu prometazina (Moore şi Dundee, 1961). După Leslie şi Nunn (1968), care au lucrat pe şoarece, prometazina antagonizează acţiunea antinociceptivă a codeinei şi morfinei, dar nu o modifică pe cea a petidinei. Tiopentalul şi fenobarbitalul reduc efectul petidinei (Dundee, 1960). De asemenea, Neal (1965) a demonstrat, la şoarece, reducerea activităţii antinociceptive a morfinei şi petidinei prin tiopental şi alte barbiturice.

Niswander (1969) a comunicat observaţiile sale asupra unui grup de parturiente care au primit diazepam ($\leqslant$ 20 mg i.v.) sau placebo, singure şi împreună cu petidină, pentru acţiune analgezică. Diazepamul singur produce diminuarea durerii în 51% din cazuri, iar asociat cu petidina, permite reducerea dozei acesteia de la 58 la 18 mg, realizîndu-se un efect superior celui al petidinei singure.

La parturiente tratate cu diazepam durata travaliului a scăzut în medie de la 8,9 la 5,8 ore, substanţa fiind bine suportată de mamă şi de făt.

Acţiunea deprimantă respiratorie a morfinei şi cea a petidinei, egală sau puţin inferioară morfinei se datoreşte scăderii sensibilităţii centrului respirator pentru bioxidul de carbon şi este potenţată de barbiturice (mai ales administrate intravenos, cînd se poate ajunge la paralizia centrului respirator), dar este parţial antagonizată de analeptice, atropină, scopolamină. Poate fi înlăturată complet de nalorfină. Ronge şi colab. (1969) au administrat meperidină (1,65 mg/kilocorp i.m.) şi levalorfan (0,01; 0,02; 0,04 mg/kilocorp), singure şi asociate, la voluntari sănătoşi. Fiecare substanţă, administrată izolat, a produs deprimarea respiraţiei în timp ce asocierea a fost urmată numai de accentuarea efectului sedativ.

Clorpromazina şi prometazina inhibă acţiunea deprimantă respiratorie a meperidinei. Propriomazina are efect inconstant (Steen şi colab., 1968).

În ceea ce priveşte efectele circulatorii, lucrînd pe cîini neanesteziaţi, la care anterior s-a fixat pe cale operatorie catetere în artera pulmonară, atriul stîng şi aortă, Goldenberg şi colab. (1968) au arătat că meperidina (2 mg/kilocorp i.v.) produce creşterea semnificativă a circulaţiei pulmonare şi a rezistenţei vasculare sistemice, în timp ce hidroxizina (1; 2; 3 mg/kilocorp i.v.) măreşte rezistenţa vasculară sistemică, dar are efecte mai slabe asupra circulaţiei pulmonare. Asocierea celor două substanţe produce modificări mai mici decît meperidina singură.

La nivelul ochiului, morfina produce mioză prin mecanism colinergic, efectul fiind potenţat de neostigmină şi alte anticolinesterazice şi antagonizat de atropină.

Pentru celelalte morfinomimetice citǎm cîteva interacţiuni menţionate în literatură. După Milosević (1959), reserpina şi 5-hidroxitriptamina diminuează acţiunea analgezică a metioninei la şobolan, iar reserpina potenţează acţiunea cataleptică a metadonei, în timp ce serotonina o aboleşte.

Potrivit cercetărilor întreprinse de Kulkarni şi Balwani (1969) efectul analgezic al codeinei (12 mg/kilocorp) la şobolan şi potenţarea lui prin amfetamină (1 mg/kilocorp) sînt abolite de reserpină (2 mg/kilocorp), fapt ce sugerează o relaţie posibilă cu depletiţia de catecolamine din SNC.

Scanned with OKEN Scanner

Dundee şi Lyons (1967) au comunicat un efect sinergic prin asocierea de metohexizon cu propanidid în doze de 10 şi 25 mg. Deşi fiecare din cele două substanţe, administrate izolat, produce efecte secundare marcate o dată cu creşterea dozei, prin asociere se înregistrează efecte secundare mult mai reduse.

Leitman (1967) a descris o creştere marcată a acţiunii analgezice prin asocierea promedolului (2,5 mg/kilocorp) cu metamizil (1 mg/kilocorp), a promedolului cu clorpromazina (0,5 mg/kilocorp) şi metamizil şi a promedolului cu haloperidol (0,5 şi 1 mg/kilocorp) şi metamizil, asocieri cu care autorul a lucrat pe iepuri, utilizînd tehnica stimulării electrice a pulpei dentare. Pe baza rezultatelor pozitive observate, autorul recomandă utilizarea în practica stomatologică a asocierilor menţionate.

3.2.1.6. Asocieri ale substanţelor analgezice-antipiretice şi antiinflamatoare

Substanţele analgezice-antipiretice au ca efecte principale scăderea febrei şi sedarea durerii, acţionînd prin mecanism central. În febră, centrul termoreglator este reglat pentru o temperatură superioară celei normale, antipireticele tinzînd să aducă nivelul funcţional al centrului termoreglator la valori fiziologice, intrînd în funcţie mecanismele de termoliză, cu vasodilataţia periferică şi transpiraţie. Ca o consecinţă a scăderii temperaturii sub influenţa antipireticelor se înregistrează şi diminuarea metabolismului bazal. Antipireticele au acţiune minimă asupra temperaturii normale, efectul lor fiind evident în timpul remisiunilor naturale ale febrei, întărind procesele fiziologice. Prin această particularitate analgezicele se deosebesc de neuroleptice, care au şi efect hipotermizant.

Acţiunea analgezică a substanţelor analgezice-antipiretice se deosebeşte de aceea a analgezicelor propriu-zise, fiind datorită numai ridicării pragului sensibilităţii dureroase, acţiunea neputînd fi evidenţiată cu metode experimentale obişnuite pentru analgezice. Cu toate acestea, efectele terapeutice sînt deosebit de utile. Substanţele nu produc obişnuinţă şi eufomanie.

O parte din analgezice-antipiretice au şi acţiune antiinflamatoare şi antireumatismală, acţiune ce se întîlneşte şi la substanţe din alte grupe farmacodinamice. În general, substanţele antiinflamatoare nu acţionează la fel de intens asupra tuturor fazelor şi proceselor reacţiei inflamatorii, ci produc predominant, fie scăderea permeabilităţii vasculare, fie diminuarea proceselor de infiltraţie şi proliferare celulară.

Substanţele analgezice-antipiretice sînt clasificate după structura chimică în: 1. derivaţi de acid salicilic (salicilat de sodiu, ac. acetilsalicilic, salicilamida, salicilat de metil); 2. derivaţi de pirazol (fenazona, aminofenazona (amidopirina), noramidopirina, fenilbutazona, oxifenbutazona); 3. derivaţi de anilină (fenacetina, paracetamol).

Substanţele antiinflamatoare pot fi clasificate după fazele asupra cărora acţionează în: 1. substanţe care influenţează stadiile precoce: antihistaminice, antiserotoninice; 2. substanţe care influenţează stadiile tardive: antireumatice

Scanned with OKEN Scanner

(corticosteroizi, antimalarice), antimetaboliţi; 3. substanţe care influenţează ambele stadii: salicilaţi, pirazolone, antranilaţi, derivaţi de indol (indometacina).

În ceea ce priveşte efectele asocierilor, dintre salicilaţi, în mod experimental, la şobolani, s-a arătat că acţiunea analgezică a salicilatului de sodiu este antagonizată de α-simpatolitice şi de substanţe care depletesc catecolaminele, dar nu este modificată de nialamid, substanţă IMAO. Acţiunea analgezică a ac. mefenamic este antagonizată de tolazolină, fenoxibenzamină şi nu este influenţată de guanetidină şi dibenamină (Contreras şi colab., 1969).

Aceste date dovedesc existenţa unor relaţii între mecanismele adrenergice şi efectele analgezice ale salicilatului de sodiu şi ac. mefenamic.

Cinetica salicilaţilor este influenţată de asocieri. Aşa cum s-a arătat, ac.acetilosalicilic se absoarbe bine la nivelul mucoasei gastrice, cînd pH-ul conţinutului gastric este acid, întrucît medicamentul se găseşte sub formă nedisociată, liposolubilă. Asocierea cu neutralizante şi mai ales cu alcalinizante ale sucului gastric diminuează mai mult sau mai puţin absorbţia ac. acetilosalicilic prin mucoasa gastrică.

Bicarbonatul de sodiu accelerează excreţia renală a salicilatului de sodiu, fenomenul datorindu-se alcalinizării urinii prin bicarbonat, şi deci ionizării într-un mare procent a salicilatului existent în urina tubulară. Sub această formă, salicilatul nu este liposolubil şi deci nu se resoarbe la nivelul tubilor, fapt pentru care salicilemia va fi mai mică decît în cazul administrării salicilatului de sodiu singur, neasociat cu bicarbonat.

APAB are efect opus asupra excreţiei renale a salicilatului de sodiu, inhibînd, în plus, şi metabolizarea acestuia. De aceea, asocierea salicilat de sodiu-APAB este urmată de obţinerea unei salicilemii mai ridicate şi de durată mai lungă decît dacă s-ar administra salicilatul singur.

În legătură cu excreţia renală a salicilaţilor trebuie menţionat că, deşi ei au acţiune uricozurică proprie, administraţi în asociere cu probenecidul, substanţă puternic uricozurică, împiedică acţiunea acestuia.

Printre alte efecte adverse ale ac. acetilsalicilic se citează şi acela asemănător cu al cortizonului, de întîrziere a cicatrizării plăgilor realizate experimental pe pielea de şobolan. Acest efect este consecinţa acţiunii antiinflamatoare, aspirina ca şi alte substanţe antiinflamatoare inhibînd biosinteza mucopolizaharidelor.

Vitaminele A şi E, administrate concomitent cu aspirina, diminuează acţiunea inhibitoare a aspirinei asupra vindecării plăgilor la şobolan, ritmul vindecării fiind totuşi mai mic decît la animalele care nu primesc nici un tratament. Vitamina A singură grăbeşte cicatrizarea plăgilor, în comparaţie cu martorii netrataţi, acţiunea acestor vitamine datorindu-se grăbirii încorporării sulfului în sulfatul de condroitină şi accentuării sintezei mucopolizaharidelor (Lee, 1968).

Salicilaţii au acţiune proprie hipoprotrombinizantă şi hipoglicemiantă. În cazul asocierii lor cu medicamente anticoagulante sau hipoglicemiante se obţin efecte potenţate, fiind necesară corectarea dozelor, pentru evitarea accidentelor. Alteori, cînd se administrează doze mari timp îndelungat, este necesar a corecta efectul hipoprotrombinizant, asociind salicilaţii cu vitamina K. În astfel de situaţii s-a recomandat 1 mg vitamină K pentru fiecare gram de salicilat, zilnic.

Scanned with OKEN Scanner

În grupa derivaţilor de pirazol sînt cunoscute unele interacţiuni care trebuie luate în considerare. Astfel, amidopirina, noramidopirina şi fenilbutazona au acţiune leucopenizantă la unele persoane, determinînd rar chiar agranulocitoză. Incidenţa leucopeniei creşte în cazul asocierii acestor substanţe cu alte medicamente deprimante ale măduvei hematopoietice, de exemplu sulfamide. De aceea, dacă este absolut necesară această asociere şi mai ales dacă ea se administrează mai mult timp, trebuie efectuat periodic controlul hematologic.

Derivaţii de pirazol, ca de altfel toate substanţele analgezice-antipiretice, se administrează adesea asociate între ele şi cu medicamente din alte grupe farmacodinamice, obţinînd astfel o potenţare a efectelor analgezice şi antipiretice şi diminuarea efectelor adverse. Industria de medicamente prepară mai multe produse cu asocieri de astfel de substanţe: Alindor, Aminofenazonă L, Antidoren, Antimigrin, Antinevralgic S., Codamin, Fenacetol, Sirenon. În general, în aceste produse se realizează următoarele tipuri de asocieri:

— Analgezice-antipiretice cu barbiturice în doze mici (Aminofenazonă L., Antimigrin), formule în care barbituricele au acţiune sedativă şi de potenţare a medicamentelor de bază.

— Analgezice-antipiretice cu analgezice propriu-zise, de obicei cu codeină, pentru potenţarea efectului analgezic (Codamin).

— Analgezice-antipiretice cu cafeină, care potenţează efectele substanţelor de bază, înlăturînd eventuale acţiuni inhibitoare cardiace sau centrale ale acestora (Antidoren, Antinevralgic, Codamin, Fenacetol, Sirenon).

Menţionăm şi asocierea amidopirinei cu fenilbutazona (preparatul Alindor), realizînd o potenţare a efectului analgezic şi antiinflamator şi o solubilizare mai bună a fenilbutazonei.

În alte părţi ale lucrării am semnalat unele interacţiuni privind metabolizarea derivaţilor de pirazol. Amintim în plus, că, după Jori şi colab. (1969), diazepamul şi clordiazepoxidul, administraţi într-o singură doză, nu inhibă metabolizarea aminopirinei, anilinei şi p-nitroanisolului în ficatul de şobolan, *in vitro*.

Administrarea repetată a celor doi derivaţi de benzodiazepină creşte metabolizarea amidopirinei, anilinei şi p-nitroanisolului.

Alte cercetări experimentale au dovedit influenţarea metabolizării derivaţilor de anilină prin asocieri. Astfel, pretratamentul şobolanilor cu fenobarbital activează metabolizarea şi detoxifierea fenacetinei şi a paracetamolului. O-desalchilarea fenacetinei şi conjugarea paracetamolului cu ac. glicuronic sînt crescute. În consecinţă se observă scăderea toxicităţii celor două analgezice-antipiretice (Büch şi colab. 1967).

În ceea ce priveşte substanţele antiinflamatoare, după Auquier (1963) „asocierea medicamentelor nu prezintă prea mult interes în tratamentul diferitelor forme de reumatism". În sprijinul acestei idei, autorul arată că afecţiunile reumatismale au o evoluţie lungă, cu remisiuni şi recăderi, fără a angaja prognosticul vital, considerînd mai utilă administrarea succesivă a diferitelor substanţe, decît în asociere. Pe de altă parte, asocierea împiedică aprecierea exactă a substanţei celei mai active, dar şi a celei care produce efecte secundare.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 16

Interacţiunile medicamentelor analgezice-antipiretice, antiinflamatoare şi antireumatismale

Substanţele	Medicamentele asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
Derivaţi ai ac. salicilic	Alcalinizante ale urinii	Diminuarea îndeosebi a duratei şi mai puţin a intensităţii acţiunii salicilaţilor	Accelerarea eliminării urinare a salicilaţilor
	Acid p-aminobenzoic (APAB)	Accentuarea efectului salicilaţilor	Diminuarea excreţiei renale şi a metabolizării
	Anticoagulante de sinteză	Accentuarea acţiunii anticoagulante, cu eventuale complicaţii hemoragice	Salicilaţii au acţiune hipoprotrombinizantă, asemănătoare cu a anticoagulantelor de sinteză
	Fenobarbital	Diminuarea acţiunii salicilaţilor	Inducţia enzimelor care metabolizează salicilaţii
	Fenitoina	Aspirina în doze mari accentuează efectul fenitoinei	Sinergism
	Fenilbutazona	Creşterea incidenţei ulcerului gastric şi fenomenelor gastrice	Acţiune sinergică la nivelul mucoasei gastrice)
	Uricozurice (probenecid)	Diminuarea acţiunii uricozurice	Antagonism competitiv la nivelul sistemului de transport activ tubular
	Ac. p-aminosalicilic (PAS)	Accentuarea efectelor adverse (salicilism)	Sinergism
	Derivaţi de sulfoniluree	Accentuarea acţiunii hipoglicemiante	Deplasarea sulfonilureelor de pe moleculele proteice sanguine şi acţiune proprie hipoglicemiantă a salicilaţilor
	Corticosteroizi	Creşterea incidenţei ulcerelor gastrice şi fenomenelor gastritice	Acţiune sinergică la nivelul mucoasei gastrice

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 16 continuare

Substanţele	Medicamentele asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
	Metotrexat	Creşterea toxicităţii metotrexatului	Deplasarea metotrexatului de pe moleculele proteice sanguine
Amidopirina şi substanţe cu structură apropiată	Substanţe inhibitoare ale măduvei hematopoietice	Posibilă creşterea incidenţei efectului leucopenizant	Sinergism
	Derivaţi de benzodiazepină	Diminuarea efectelor amidopirinei	Accentuarea metabolizării
	Fenobarbital	Diminuarea efectelor amidopirinei	Scurtarea timpului de înjumătăţire prin grăbirea metabolizării
Fenacetina	Fenobarbital	Diminuarea efectelor fenacetinei	Activarea metabolizării
Paracetamol	Anticoagulante de sinteză	Accentuarea acţiunii anticoagulante	Sinergism
Noramidopirin	Clorpromazin	Accentuarea acţiunii antipiretice cu hipotermie uneori intensă	—
Fenilbutazonă şi derivaţi	Antidepresive triciclice (imipramină şi derivaţi)	Diminuarea acţiunii fenilbutazonei	Inhibiţia absorbţiei intestinale a fenilbutazonei
	Fenitoină	Accentuarea acţiunii anticonvulsivante a F.	Inhibiţia metabolizării fenitoinei
	Salicilaţi	A se vedea la salicilaţi	—
	Diuretice	Diminuarea efectului diuretic	Fenilbutazona produce reţinerea apei şi sodiului
	Antimalarice de sinteză (clorochin, hidroxiclorochin)	Creşterea incidenţei efectelor secundare cutanate	—
	Anticoagulante de sinteză	Accentuarea acţiunii anticoagulante	Deplasarea anticoagulantelor de pe serumalbumine

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 16 continuare

Substanțele	Medicamentele asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
	Hipoglicemiante (insulină, sulfoniluree)	Accentuarea acțiunii hipoglicemiante	Deplasarea hipoglicemiantelor de pe moleculele proteice sanguine și modificarea excreției renale a acestora
	Metandrostenolon	Accentuarea efectelor oxifenbutazonei	Creșterea nivelului plasmatic al oxifenbutazonei
	Sulfamide antibacteriene	Accentuarea acțiunii sulfamidelor	—
Indometacin	Anticoagulante de sinteză	Accentuarea acțiunii anticoagulante	Deplasarea anticoagulantelor de pe proteinele sanguine
	Anticonvulsivante Antiparkinsoniene	Diminuarea efectelor acestor substanțe	Indometacina agravează prin efect propriu — starea epilepticilor și parkinsonienilor
	Probenecid	Accentuarea și prelungirea acțiunii indometacinei	Interferarea cu excreția renală a indometacinei Acțiunea uricogurică a P. nu este influențată
Colchicina	Deprimante ale SNC	Accentuarea efectelor deprimantelor SNC	Creșterea sensibilității la acțiunea deprimantelor SNC
	Simpatomimetice	Accentuarea acțiunii simpatomimeticelor	Sinergism
	Cianocobalamina	Diminuarea acțiunii vitaminei B_{12}	Colchicina interferează cu absorbția cianocobalaminei din tubul digestiv

În P.C.E., asocierea fenilbutazonei cu corticosteroizii are acțiune sinergică antiinflamatoare. Este mult utilizată și asocierea corticoizi-antimalarice de sinteză, asociere care permite scăderea dozei eficace de hormoni. Antimalaricele trebuie administrate cel puțin 6 săptămîni. Asocierea nu diminuează efectele adverse digestive sau cutanate caracteristice antimalaricelor.

Scanned with OKEN Scanner

Au fost încercate şi asocieri de doi corticosteroizi sau de două antimalarice, dar rezultatele nu sînt concludente.

De asemenea, a fost propusă asocierea corticosteroizilor (mai ales prednisolon) cu substanţe inhibitoare ale enzimelor hepatice care intervin în metabolizarea hormonilor corticosuprarenali (paracetaminofenol sau noramidopirină), asociere care ar permite reducerea dozelor de corticoizi şi ar avea efecte clinice superioare terapiei hormonale, singur.

Corticoizii pot fi asociaţi şi cu acid acetilosalicilic, caz în care se va administra zilnic o doză fixă de hormoni, doză mai mică decît în cazul utilizării lor izolate, şi doze diferite de derivat salicilic, în funcţie de evoluţia clinică.

În spondilartrită, fenilbutazona singură este eficace în 90% din cazuri, în faza inflamatoare, în timp ce în 10% din cazuri corticoizii nu sînt totdeauna activi. În aceeaşi situaţie se găsesc şi antimalaricele şi aurul, asocierile avînd indicaţii restrînse.

Relaţii interesante au fost demonstrate experimental între fenilbutazonă şi antidepresivele triciclice. Consolo (1968), lucrînd pe şobolani, a demonstrat că imipramina interferează cu absorbţia intestinală a fenilbutazonei. Astfel, autorul a administrat desipramina intraperitoneal (3,75—15 mg/kilocorp) şi o oră mai tîrziu, fenilbutazonă, intraperitoneal (20 mg/kilocorp) sau oral (40 mg/kilocorp). Desipramina nu a influenţat semnificativ evoluţia nivelului plasmatic al fenilbutazonei şi al metabolitului principal al acesteia, oxifenbutazona, la animalele care au primit substanţa antiinflamatoare pe cale parenterală. În schimb, la animalele tratate cu fenilbutazonă pe cale orală, imipramina (15 mg/kilocorp i.p.) şi desimipramina (3,75 mg/kilocorp) au redus nivelul plasmatic al substanţei antiinflamatoare cu 45%. După doza de desimipramină de 15 mg/kilocorp i.p., concentraţia plasmatică a fenilbutazonei a fost diminuată cu 82% faţă de lotul martor. Subliniind că şi nivelul oxifenbutazonei a fost mai mic decît la martori, autorul conchide că antidepresivele triciclice nu influenţează metabolizarea fenilbutazonei.

Într-o altă lucrare (Consolo şi colab., 1969) autorul reia şi extinde aceste cercetări şi la om. S-a arătat că o singură doză de desmetilimipramină (DMI) (15 mg/kilocorp i.p.) la şobolan inhibă absorbţia fenilbutazonei administrată oral (40 mg/kilocorp). În timp ce la animalele netratate cu DMI concentraţia plasmatică maximă a fenilbutazonei (110 µg/ml) este atinsă după 1—2 ore, la cele care au primit DMI, fenilbutazona realizează o concentraţie plasmatică maximă mai mică (60 µg/ml) şi aceasta abia după 8 ore de la administrare. La om, pretratamentul cu DMI (50 mg oral) a deplasat atingerea concentraţiei plasmatice maxime a fenilbutazonei (34 µg/ml) de la 2—4 ore la 10 ore, diminuînd în acelaşi timp nivelul (22 µg/ml).

Au fost publicate şi alte interacţiuni ale fenilbutazonei. Astfel, experimental, timpul de înjumătăţire a concentraţiei sanguine a fenilbutazonei şi aminopirinei este scurtat după administrare de fenobarbital (Conney, 1965), iar *in vitro* s-a demonstrat că efectul se datoreşte grăbirii metabolizării substanţelor.

Solomon şi colab. (1968), pentru a studia legarea de proteinele plasmatice umane a fenilbutazonei —^{14}C (F B Z) şi warfarinei —G^{14}(WF), precum şi influenţarea acestora prin diferite substanţe, au utilizat tehnica ultrafiltrării, ajungînd la concluzia că F.B.Z. şi WF par a se lega în locuri identice din

Scanned with OKEN Scanner

molecula albuminelor plasmatice, întrucît se inhibă competitiv. Acizii lauric, miristic şi stearic deplasează ambele substanţe de pe albumină. Inhibiţia legăturii celor două substanţe pe albumină, de către ac. lauric, are un caracter competitiv. Tolbutamida, indometacina, sulfametoxipiridazina şi ac. Clorfenoxiizobutiric inhibă, de asemenea, competitiv legarea FBZ de albumine. Ac. clorfenoxiizobutiric în concentraţie $4{,}6.10^{-4}$M inhibă competitiv legarea WF de albumine.

Dintre analgezice-antipiretice şi antiinflamatoare, fenilbutazona a fost cea mai mult studiată, datorită atît efectelor sale terapeutice foarte intense, cît şi numeroaselor efecte adverse. Am arătat în alte capitole ale lucrării şi în cel de faţă că fenilbutazona administrată concomitent cu sulfamide, PAS, morfină amidopirină, codeină, anticoagulante întîrzie eliminarea acestora. Fenilbutazona antagonizează parţial efectul diureticelor, acţiunea datorindu-se reţinerii sodiului şi apei, printr-un mecanism încă incomplet elucidat. Datorită acestui fapt advers, fenilbutazona poate agrava insuficienţa cardiacă sau hipertensiunea arterială, fapt pentru care administrarea ei este contraindicată la astfel de bolnavi. În cazul în care este absolut necesară se vor face corecturile corespunzătoare ale dozelor de cardiotonice şi hipotensive.

Acţiunea fenilbutazonei la nivelul mucoasei gastrice (hipersecreţie de suc gastric, fenomene de gastrită, redeschiderea ulcerelor cicatrizate) poate fi inhibată parţial prin asocierea cu antiacide, asociere care are însă ca rezultat diminuarea proporţiei de substanţă absorbită la nivelul mucoasei gastrice.

În doze mari, fenilbutazona produce uneori stimularea sistemului nervos central, efect care creşte la asocierea cu alte stimulatoare. Astfel, au fost citate cazuri de convulsii, uneori grave, la asocierea fenilbutazonei cu izoniazida.

Printre antiinflamatoare, substanţa care a preocupat pe diferiţi autori, după fenilbutazonă, a fost indometacina. Se cunosc unele aspecte privind cinetica acestei substanţe, şi citäm în acest sens lucrările lui Skeith şi colab. (1968) care au cercetat excreţia renală a indometacinei marcate (2—C^{14}) la voluntari şi au dovedit că aceasta se produce prin secreţie tubulară. Asocierea cu probenecid produce diminuarea excreţiei indometacinei. Această constatare sugerează că cele două substanţe au acelaşi mecanism tubular de secreţie, care este comun, de asemenea, penicilinei şi altor acizi organici.

Hvidberg şi colab. (1969) au determinat cortizolul liber şi legat din plasmă şi pe cel tisular la 21 de bolnavi, înainte, la $2^1/_2$ şi 6 ore după administrarea a 50 mg indometacin. Nu au observat deplasarea sau modificarea cortizolului tisular după indometacină. Administrarea îndelungată a indometacinei produce descreşterea cortizolului tisular şi creşterea raportului cortizol plasmatic liber/legat, în timp ce cortizolul total plasmatic scade. Autorii conchid că indometacina diminuează capacitatea de legare a cortizolului în plasmă şi în ţesuturi.

În ceea ce priveşte influenţarea efectelor farmacodinamice ale acestei substanţe, Mieleus şi colab. (1968) au administrat indometacin (1,56—6,25 mg/kilocorp) şi fenilbutazonă (25—100 mg/kilocorp, prin gavaj), singure sau asociate cu ac. acetilsalicilic (100 mg/kilocorp, prin gavaj), la şobolani cu edem al membrelor produs prin carageninä. Fiecare din cele trei substanţe, administrate izolat, a inhibat semnificativ (cu 40—60%) efectul carageninei. Aso-

Scanned with OKEN Scanner

cierea indometacină — ac. acetilsalicilic nu a avut efecte superioare celor obținute cu substanțele singure. În schimb, asocierea fenilbutazonă (25 mg/kilocorp) — ac. acetilsalicilic a crescut cu 15—20% efectul inhibitor asupra edemului, în comparație cu ac.acetilsalicilic singur. Mărind doza de fenilbutazonă în această asociere, efectul nu a fost mai mare.

În afară de efectul antiinflamator s-a observat să indometacina poate agrava starea bolnavilor epileptici și parkinsonieni. Pentru evitarea acestor efecte adverse, dacă substanța trebuie administrată la astfel de bolnavi, este indicată mărirea corespunzătoare a dozelor de anticonvulsivante și antiparkinsoniene.

3.2.2. Asocierea substanțelor stimulatoare ale sistemului nervos central

Excitantele SNC stimulează activitatea diferitelor segmente ale SNC, acționînd direct asupra neuronilor sau prin mecanism reflex. În general, la doze terapeutice, excitantele stimulează predominant anumite segmente (nuclei sau funcții) al SNC. La doze mari acțiunea lor cuprinde și alte porțiuni (supra- sau subiacente) decît cele influențate inițial, adesea fiind stimulat întregul S N C. Doze toxice de excitante ale S N C produc convulsii, care pot fi de tip clonic (cu păstrarea coordonării agoniștilor și antagoniștilor) sau de tip tetanic (în care coordonarea menționată lipsește). Primul tip de convulsii este produs de substanțe care stimulează predominant porțiunile superioare ale S N C, al doilea de stimulante ale măduvei spinării.

Acțiunea excitantelor S N C prezintă unele particularități: 1. efectul lor apare mai evident în cazul existenței unei stări de inhibiție a centrilor (acțiune analeptică), însă cu păstrarea rezervelor funcționale ale celulelor nervoase; 2. administrarea excitantelor S N C timp îndelungat sau în doze mari produce epuizarea celulelor nervoase cu apariția fenomenelor de inhibiție. Se poate deduce că aceste substanțe se întrebuințează cel mai des ca tratament simptomatic, pentru stimularea trecătoare a S N C, în cazurile cînd există o inhibiție nervoasă produsă de diferiți factori externi.

Clasificarea excitantelor S N C se face după locul de acțiune predominant: 1. excitante corticale, grupate în: a) stimulante psihomotorii, substanțe care activează funcțiile psihice senzitive și motorii — derivați purinici (cafeina) și amine de trezire (amfetamina, fenmetrazina, metilfenidat) și b) substanțe psihoanaleptice, cu acțiune antipsihotică, antidepresive, — derivați de iminodibenzil (imipramina) și inhibitori ai monoaminoxidazei (IMAO) (iproniazid, fenelzina, nialamid, tranilcipromina); 2. excitante bulbare, cu acțiune predominantă asupra centrilor bulbari, vasomotor și respirator, prin acțiune directă (pentetrazol, pretcamida), acțiune reflexă (lobelina, citizina) sau acțiune mixtă (nicetamida); 3. excitante medulare, care măresc reflectivitatea măduvei spinării (stricnina).

Dintre asocierile cafeinei cu mare utilitate terapeutică, menționăm pe cea cu procaina (produsul Cefalofen) și cea cu ergotamina (produsul Cofedol). Cu prima asociere se realizează un efect analgezic intens, care apare atît la

Scanned with OKEN Scanner

administrare locală (dureri intercostale, mialgii, nevralgii), cît și pe cale generală (cefalee, migrene, dureri postoperatorii). Asocierea cafeină-ergotamină realizează echilibrarea circulației cerebrale, cu efecte foarte bune în migrene.

În legătură cu cinetica derivaților purinici se știe că absorbția cafeinei la nivelul stomacului (experiențe pe șobolan) este diminuată în asociere cu ac. salicilic, dar nu este influențată de ac. p-hidroxibenzoic. Primul efect menționat s-ar putea datori formării unui produs din combinarea celor două substanțe, cu viteza de absorbție mai mică decît a cafeinei singure sau influențării permeabilității mucoasei gastrice (Reuning, 1968).

Cafeina poate prezenta interacțiuni cu unele substanțe și în faza biotransformărilor, demonstrîndu-se acest lucru experimental, la șobolan, că după administrarea cafeinei timp de 3 zile se observă creșterea activității enzimelor microzomale hepatice. Acțiunea este inhibată de administrarea simultană a actinomicinei D, inhibitoare a sintezei proteice. Inducția enzimatică produsă de cafeină explică efectul ei de scurtare a acțiunii zoxazolaminei. S-a observat că efectul cafeinei de inducție enzimatică este aditiv cu cel al fenobarbitalului față de acetanilidă, dar nu față de amidopirină.

Dintre stimulantele psihomotorii, amfetamina este deosebit de activă, cunoscîndu-se faptul că, deși este un excitant central, nu produce convulsii. Mai mult, are acțiune anticonvulsivantă proprie, relativ slabă, dar potențează efectul unor anticonvulsivante. De aceea s-a propus asocierea ei cu fenobarbital la epileptici, la care barbituricul singur produce efect slab anticonvulsivant și acțiune sedativă intensă.

În ceea ce privește asocierea substanțelor antidepresive, Deniker (1963) împreună cu Delay și Lempérière au descris creșterea efectelor antidepresive ale imipraminei în asociere cu neuroleptice. Autorul subliniază însă că a observat uneori un sindrom curios extrapiramidal parkinsono-wilsonian, reversibil sau nu, rezultat prin asocierea tulburărilor extrapiramidale clasice produse de neuroleptice cu cele ale imipraminei, care produce o tremurătură intenționlă de intensități diferite. Astfel de tulburări apar mai ales la vîrstnici și arteriopați.

Pe de altă parte, psihoanalepticele pot corecta stările depresive care apar în cursul tratamentului prelungit cu reserpină sau haloperidol. Asocierea neuroleptice majore-antidepresive (îndeosebi imipramina în doze mici) este activă în tratamentul apatiei și inerției schizofrenicilor.

Asocierea antidepresivelor derivate de iminodibenzil cu IMAO trebuie evitată, deoarece din această asociere rezultă în mod curent accidente hipotensive, pînă la colaps. De asemenea, asocierea tranchilizanților cu imipramină trebuie recomandată cu prudență (Hills, 1965).

În general, se recomandă evitarea asocierii antidepresivelor cu alcool. Amitriptilina, substanță antidepresivă, ingerată în doze obișnuite, a produs moartea a două persoane care au băut concomitent alcool. Acțiunea de potențare a alcoolului prin amitriptilină a fost demonstrată și experimental la șoarece (Lockett, 1965).

Sînt cunoscute și interrelații ale antidepresivelor cu excitante ale S.N.C. Astfel, imipramina și alte antidepresive triciclice potențează și prelungesc efectele asupra comportării și asupra hipertermiei date de amfetamină. Desipramina mărește concentrația amfetaminei în creier. Imipramina și desipramina măresc concentrația amfetaminei în ficat (Valzelli și colab., 1966).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 17

Interacțiunile medicamentelor antidepresive

Substanțele	Medicamentele asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
Antidepresive triciclice (imipramina, amitriptilina, nortriptilina)	Etanol	Accentuarea efectelor ambelor tipuri de medicamente	Sinergism
	Barbiturice	Potențarea efectului barbituricelor	Inhibiția enzimatică
	Etclorvinol	Poate apărea delir la asocierea cu amitriptilină	—
	Derivați de fenotiazină	Efecte favorabile în forme agitate de depresiune Posibilă accentuarea efectelor adverse extrapiramidale	Sinergism
	Reserpină	Blocarea sau inversarea efectului depresiv al reserpinei	—
	Anticonvulsivante	Doze mari de substanțe triciclice pot precipita convulsiile. Este necesară modificarea dozelor de anticonvulsivante	Scăderea pragului convulsivant
	Antiparkinsoniene	Accentuarea acțiunii anticolinergice a celor două grupe de substanțe	Sinergism
	IMAO	Asocierea produce efecte anticolinergice, tremurături, convulsii, delir, hipotensiune	Fenomene toxice de tip atropinic. Antidepresivele triciclice nu se vor administra concomitent sau înainte de 2 săptămîni de la întreruperea IMAO
	Amfetamina	Accentuarea efectelor amfetaminei	Potențare
	Fenilbutazonă	Diminuarea efectelor fenilbutazonei	Inhibiția absorbției intestinale a fenilbutazonei prin imipramină și desipramină

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 17 *(continuare)*

Substanţele	Medicamentele asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
	Simpatomimetice	Accentuarea efectelor celor două tipuri de medicamente	Sinergism
	Anticolinergice	Accentuarea acţiunii anticolinergice	Sinergism
	Hipotensive (benzotiadiazine, fenotiazine, vasodilatatoare)	Accentuarea acţiunii hipotensive	Antidepresivele triciclice pot produce hipotensiune ortostatică
	Guanetidină	Diminuarea efectului antihipertensiv al guanetidinei şi uneori chiar hipertensiune	Antagonism
	Metildopa	Diminuarea efectului antihipertensiv	Antagonism
	Medicaţia tiroidiană	Accentuarea efectelor celor două tipuri de medicamente	—
IMAO	Etanol	Accentuarea efectelor etanolului	Sinergism
	Narcotice	Accentuarea efectelor hipotensiv şi deprimant central al narcoticelor	—
	Barbiturice şi alte deprimante hipnotice, sedative, tranchilizante	Accentuarea efectelor deprimante cu hipotensiune arterială, şoc, comă	Potenţare
	Fenotiazine	Posibilă apariţia hipotensiunii; creşterea reacţiilor extrapiramidale	Potenţare
	Alcaloizi din Rauwolfia	Apariţia unor efecte de tip simpatomimetic	Inhibiţia metabolizării catecolaminelor şi serotoninei eliberate de reserpină

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 17 *(continuare)*

Substanţele	Medicamentele asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
	Anticonvulsivante	Modificarea variabilă a pragului convulsivant de către IMAO. Este necesară revederea dozelor de anticonvulsivante	—
	Antiparkinsoniene	Accentuarea efectelor antiparkinsoniene	Sinergism
	Antidepresive triciclice	Asocierea poate produce efecte anticolinergice, tremurături, convulsii, delir, hipertensiune arterială, hiperpirexie	Sinergism
	Analeptice	Posibilă apariţia unor efecte stimulante centrale şi presoare	Potenţare
	Cafeină	Posibilă apariţia unui efect hipertensiv	Potenţare
	Amfetamină şi derivaţi	Posibilă apariţia unui efect hipertensiv	Potenţare
	Simpatomimetice	Posibilă apariţia unui efect grav hipertensiv, cu cefalee intensă, dureri toracice, aritmii cardiace	Potenţare. IMAO împiedică metabolizarea catecolaminelor
	Propranolol	Posibilă apariţia unor efecte intense alfa-adrenergice	Potenţarea efectelor alfa în condiţiile blocării receptorilor beta-adrenergici
	Ganglioplegice	Accentuarea efectului ganglioplegicelor	Potenţare prin prezenţa unor concentraţii mărite de catecolamine în condiţiile blocării mecanismelor compensatoare vagale
	Cocaina Procaina	Accentuarea efectelor cocainei şi procainei	—
	Antihistaminice	Creşterea efectelor antihistaminicelor	Inhibiţia metabolizării

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 17 *(continuare)*

Substanţele	Medicamentele asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
	Hipotensive	Accentuarea efectului hipotensiv	Potenţare
	Metildopa	Posibilă apariţia unui efect hipertensiv, cefalee etc.	—
	Diuretice tiazidice	Accentuarea efectului hipotensiv	Potenţare
	Hipoglicemiante (insulină şi substanţe de sinteză)	Accentuarea efectului hipoglicemiant	—
	Alimente (brînzeturi fermentate, ficat prăjit, cafea)	Hipertensiune arterială, cefalee, aritmii cardiace, hiperexcitabilitate	Potenţarea efectului aminelor simpatomimetice conţinute în aceste alimente

Interrelaţii numeroase şi variate au fost publicate pentru diferiţii compuşi inhibitori ai monoaminoxidazei (IMAO)*.

În timpul tratamentului prelungit cu IMAO pot apărea stări hipotensive, situaţie în care administrarea parenterală a simpatomimeticelor produce creşterea bruscă a tensiunii arteriale, pînă la valori foarte ridicate, cu o durată variabilă în funcţie de substanţa asociată (Gaultier, 1963). În cazul administrării simpatomimeticelor în timpul tratamentului cu IMAO sau într-o perioadă de două săptămîni după întreruperea acestora, pot apărea convulsii şi edem cerebral (Clément şi Benazon, 1962).

Şi alte lucrări subliniază că asocierea IMAO cu simpatomimetice (medicamente sau din alimente) poate produce fenomene periculoase. Astfel, efedrina şi neosinefrina sînt mult potenţate prin asociere cu IMAO (Elis şi colab., 1967). La un bolnav care a primit niamidă pînă în ajunul unei anestezii rahidiene i s-au administrat 50 mg efedrină imediat după puncţia lombară în vederea prevenirii hipotensiunii. După 3 minute tensiunea arterială era de 34/10 mm Hg.

Au fost descrise crize de hipertensiune arterială la persoane tratate cu IMAO, persoane care consumau brînzeturi fermentate (Glazener şi colab., 1964), ficat de pui (Hedberg şi colab., 1966), ciocolată (Kridler şi Lewis,

* In nomenclatorul specialităţilor farmaceutice aprobat de Ministerul Sănătăţii pentru utilizare în terapeutică pe anul 1970 nu figurează nici o substanţă cu acţiune IMAO, întrucît acestea au indicaţii terapeutice restrînse. În lucrarea de faţă prezentăm totuşi interacţiunile acestor substanţe, întrucît multe dintre ele reprezintă modele de incompatibilitate farmacodinamică şi pot sugera practicienilor multiple aspecte care să facă obiectul observaţiilor şi studiilor viitoare.

Scanned with OKEN Scanner

1965). Se știe că ficatul conține tirozină, care prin pregătire culinară sau conservare se transformă în tiramină, și care, în prezența IMAO, nu mai este metabolizată de MAO, producînd efecte de tip simpatomimetic. În ce privește ciocolata, aceasta conține amine presoare, care se formează ca urmare a proceselor fermentative ce se produc în timpul perioadei de 12 zile de uscare a boabelor de cacao.

Printre alte medicamente care pot produce tulburări, mai ales tensionale, în asociere cu IMAO sînt reserpina și salidiureticele. IMAO administrați la animale supuse în prealabil tratamentului cu reserpină nu mai produc acumularea catecolaminelor asemănător cu efectele de la animale netratate (Caresson, 1961).

Efectul hipotensiv al IMAO este potențat de benzotiadiazine. Flechter (1968) a cercetat acțiunea asocierii pargilină (25 mg) +meticlotiazid (5 mg) la 25 de bolnavi hipertensivi, tratați timp de 9 luni, înregistrînd scăderea medie a tensiunii arteriale cu 42/19 mm Hg în clinostatism și cu 45/29 mm Hg în ortostatism. Efectul hipotensiv a apărut cu o latență de 7—10 zile. În același timp a semnalat creșterea semnificativă a ac.uric din ser, glicemia și ureea sanguină rămînînd nemodificate.

IMAO (tranilcipromina, nialamid, iproniazid) potențează acțiunile histaminei asupra tensiunii arteriale la pisică și asupra mușchilor traheobronșici la cobai (Allend și Rand, 1969).

Aspecte interesante apar la asocierea IMAO cu hipnotice, îndeosebi cu barbiturice. Astfel, somnul prin hexobarbital este prelungit dacă iproniazida (substanță IMAO) se administrează cu 30—60 de minute înaintea hipnoticului, dar este scurtat dacă IMAO se injectează cu 24—48 de ore înainte. Aceste acțiuni diferite se explică prin faptul că IMAO inhibă monoaminoxidaza pentru mult timp, dar inhibă și enzimele microzomale hepatice care inactivează hexobarbitalul, ultima acțiune durînd maximum 24 de ore. La scurt timp de la administrarea IMAO sînt inhibate enzimele sistemului oxidazic hepatic și se produce întîrzierea metabolizării hexobarbitalului, deci prelungirea acțiunii sale. După 24—48 de ore de la administrarea IMAO această acțiune dispare. În schimb, datorită inhibiției MAO, se produce acumularea catecolaminelor în SNC și apar fenomene de stimulare centrală, care antagonizează parțial efectul deprimant al barbituricului (Holz și colab., 1957).

Importanța deprimării metabolizării hepatice a barbituricelor pentru potențarea lor, ca urmare a inhibiției sistemului oxidazic microzomal prin derivați de hidrazidă a fost demonstrată clar de Simon și colab. (1968), care au arătat că fenomenul de potențare apare la pentobarbital, substanță care în mod normal este metabolizată în proporții ridicate în ficat, dar nu se produce la barbital, substanță care la animale netratate, cu IMAO, practic, nu se metabolizează, eliminîndu-se netransformată prin urină.

Se pare că acumularea catecolaminelor în creier după IMAO nu este singurul mecanism și nici cel mai important care contribuie la scurtarea efectului hexobarbitalului. Această idee este sugerată de faptul că IMAO cu structură aminică nu influențează durata somnului hexobarbitalic, ci numai IMAO ami-

Scanned with OKEN Scanner

dici. Dar IMAO aminici nu influenţează metabolizarea barbituricelor de către enzimele microzomilor hepatici în timp ce IMAO amidici inhibă aceste enzime pentru 20 de ore, pentru a le activa ulterior. Deci, accentuarea metabolizării hexobarbitalului la 48 de ore după iproniazid sau niamid poate contribui la scurtarea duratei barbituricului (Stock şi colab., 1962).

Un alt mecanism ar consta în scăderea acumulării hexobarbitalului în creier de către iproniazidă, fenomen care s-ar datora acţiunii IMAO asupra membranei celulare, influenţînd mecanismele de transport activ (Stock şi colab., 1962).

Dintre analgezice, o atenţie deosebită trebuie acordată petidinei, care, după administrarea mai mult timp a IMAO, poate produce efecte toxice foarte grave, adesea mortale (Palmer, 1960).

Substanţele excitante centrale trebuie asociate cu multă prudenţă cu IMAO. Astfel, la cei trataţi cu tranilcipromină, metilamfetamina produce creşterea tensiunii arteriale, cefalee, hemoragie cerebrală, efecte asemănătoare ce apar ca urmare a asocierii IMAO cu nicetamidă.

Asocierea IMAO cu imipramină produce efecte secundare la nivelul SNC (tulburări ale cunoştinţei, mioclonii, rigiditate, comă) şi mai ales asupra inimii (lărgirea complexelor ventriculare pe ECG., tulburări de ritm, stop cardiac), uneori fatale (Elliot şi colab., 1961).

IMAO influenţează acţiunea unor anticoagulante. Astfel, acţiunea fenindionei este accentuată prin fenilciclopropilamină, izocarboxazidă, iproniazidă. Efectul anticoagulant al clorfenadionei este mărit numai prin fenilciclopropilamină, în timp ce al difenadionei este redus. Izocarboxazida şi iproniazida măresc efectul anticoagulant al clorfenilpropiloxicumarinei şi acenocumarolului. Acţiunea anticoagulantă a fenprocumonei şi warfarinei nu este afectată de IMAO (Reber şi Studer, 1965). De altfel, unele IMAO (de exemplu niamida) au acţiune anticoagulantă proprie, dar prin mecanism diferit de al cumarinicelor.

Substanţele împiedică plachetele să adere de epiteliul vascular lezat şi să formeze trombi (Shimamoto şi colab., 1961). De asemenea, IMAO ar avea efect de accentuare a fibrinolizei (Craveri, 1965).

Ca un ultim exemplu de interacţiune a IMAO, Arroyo (1966) a descris un caz de ginecomastie la un bărbat de 38 de ani după un tratament de 21 de zile cu nardelzin (substanţă IMAO) asociat cu diazepam (Valium).

Asocierea vitaminelor B_1 şi B_6 ar produce ameliorarea toleranţei la IMAO, scăzînd toxicitatea acestor substanţe.

3.3. Asocierea substanţelor anestezice locale

Anestezicele locale sînt substanţe care, aplicate în anumite concentraţii pe terminaţiile nervoase periferice sau pe un trunchi nervos, blochează reversibil transmiterea influxului, producînd dispariţia sensibilităţii şi (sau) paralizia musculară. Se cunosc: anestezice locale propriu-zise, a căror acţiune principală este cea anestezică, dar care au şi efecte secundare adesea importante (asupra

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 18

Interacţiunile medicamentelor anestezice locale

Substanţele	Medicamentele asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
Anestezice locale (în general)	Substanţe deprimante ale SNC	Accentuarea acţiunii anestezice locale	Potenţare
	Vasoconstrictoare, ocitocice	Vasoconstrictoarele administrate pentru combaterea efectului hipotensor al anest. locale, în asistenţa obstetricală, împreună cu ocitocice, pot produce hipertensiune persistentă	Potenţare
Procaina	IMAO	Creşterea efectelor procainei	—
	Succinilcolina	Accentuarea efectului celor două substanţe	Potenţare prin competiţie pentru pseudocolinesterază, care metabolizează ambele substanţe
	Hipotensive	Accentuarea efectului hipotensiv	Potenţare. Procaina are efect vasodilatator, evident cînd se administrează i.v.
	Digitalice	Posibilă apariţia unor tulburări cardiace	Procaina influenţează conducerea în fasciculul His şi perioada refractară a miocardului
	Meprobamat	Accentuarea efectelor procainei	Inhibiţia hidrolizei procainei
	Amitriptilină	Accentuarea acţiunii anestezice locale	Potenţare

SNC, SNV etc.); substanţe care au efecte secundare anestezice locale, fiind utilizate pentru alte acţiuni (prometazina, chinina etc.).

Anestezicele locale sînt substanţe relativ toxice, toxicitatea lor datorîndu-se mai ales acţiunii asupra SNC şi variază cu calea de administrare, viteza injectării, concentraţia soluţiei, regiunea de aplicare. În general, cu cît se realizează o concentraţie sanguină mai mare, într-un timp mai scurt, cu atît creşte riscul apariţiei efectelor secundare.

Scanned with OKEN Scanner

Anestezicele locale pot fi clasificate în următoarele grupe: A) Substanţe naturale (cocaina). B) Substanţe sintetice. 1. Derivaţi ai ac. p-amino-benzoic: a) esteri bazici ai ac. p-amino-benzoic (procaina); b) esteri alchilici ai ac. p-amino-benzoic (etoformul); 2. Derivaţi ai acetanilidei (lidocaină).

Dintre anestezicele locale, substanţa cea mai frecvent utilizată este procaina, cunoscîndu-se unele asocieri ale acesteia care au intrat de multă vreme în practica terapeutică (asocierea cu adrenalină pentru prelungirea efectului anestezic local şi cea cu hialuronidază, pentru obţinerea anesteziei pe un teritoriu mai mare).

Procaina are efect antispastic prin acţiune directă asupra muşchilor netezi, dar şi printr-o acţiune parasimpatolitică. În acelaşi timp, procaina are acţiune vasodilatatoare prin mecanism complex, de relaxare a muşchilor netezi vasculari şi de inhibiţie a centrului vasomotor. Dacă se administrează procaina intravenos, pentru acţiune antispastică, la persoane care primesc în acelaşi timp hipotensive, poate rezulta o scădere periculoasă a tensiunii arteriale.

Procaina întîrzie conducerea în fasciculul His şi lungeşte perioada refractară a miocardului, fapt pentru care la bolnavi digitalizaţi este necesară administrarea cu prudenţă a acestei substanţe.

Efectul anestezic local al procainei poate fi potenţat prin asociere cu unele hipnotice şi sedative.

Experimental, la iepure şi şobolan, amitriptilina administrată parenteral potenţează acţiunea anestezică locală a lidocainei, procainei, oxibuprocainei. Imipramina şi protriptilina nu au acest efect de potenţare (Lechat şi colab., 1969).

În ceea ce priveşte metabolizarea procainei am arătat în altă parte a lucrării interacţiunea cu succinilcolina.

Ciaceri şi Di Maggio (1966) au cercetat *in vitro* şi *in vivo* efectul meprobamatului asupra hidrolizei enzimatice a procainei. *In vitro* nu au observat modificări. În schimb, la iepuri, *in vivo* au scos în evidenţă inhibiţia hidrolizei procainei prin meprobamat, în ficat şi în serul sanguin.

3·4. Asocierea substanţelor curarizante

Substanţele curarizante produc paralizia muşchilor striaţi prin blocarea transmiterii excitaţiei de la nervi la muşchi, cu păstrarea excitabilităţii directe a muşchilor. Paralizia produsă de curarizante cuprinde treptat diverse grupe musculare, care au sensibilitate diferenţiată la acţiunea acestor substanţe.

Transmiterea excitaţiei de la nerv la muşchi se face prin intermediul acetilcolinei, mediator chimic care acţionează asupra receptorilor specifici, N-colinoreactivi, de la nivelul plăcii neuromusculare. Formarea complexului acetilcolină-receptor este urmată de depolarizarea plăcii motorii şi de apariţia excitaţiei. Ulterior, prin hidroliza acetilcolinei, receptorii revin la forma iniţială.

Substanţele curarizante se clasifică în funcţie de mecanismul de acţiune astfel:

Scanned with OKEN Scanner

1. Substanţe care produc împiedicarea depolarizării plăcii motorii, datorită blocării receptorilor specifici colinergici, prin antagonism competitiv cu acetilcolina. Aceste substanţe se numesc curarimimetice, deoarece substanţa tip este d-tubocurarina, sau antidepolarizante, corespunzător mecanismului acţiunii, sau pahicurare, datorită faptului că au molecula mare. Acţiunea lor se instalează fără o fază de stimulare prealabilă, relativ lent şi este destul de prelungită. Din această grupă fac parte: d-tubocurarina, galamina (flaxedil).

2. Substanţe care produc depolarizarea prelungită, datorită fixării pe receptorii colinergici, prin asemănare structurală cu acetilcolina, numindu-se acetilcolinomimetice, deoarece acţionează asemănător acetilcolinei. În mod obişnuit, acetilcolina produce numai depolarizare de scurtă durată, urmată de repolarizare, întrucît este repede metabolizată. Curarizantele acetilcolinomimetice menţin depolarizarea produsă iniţial, deoarece legătura lor cu receptorii colinergici este mai stabilă şi substanţele nu sînt metabolizate la fel de repede ca acetilcolina. Acţiunea paralizantă a acestor substanţe este precedată de o fază de stimulare corespunzătoare depolarizării iniţiale. Substanţele din această grupă se mai numesc şi leptocurare, deoarece au greutate moleculară relativ mică. Efectele lor apar mai repede decît ale pahicurarelor şi durează mai puţin. Din această grupă fac parte decametoniul şi suxametoniul.

Trebuie să subliniem că, în afara substanţelor menţionate, există şi altele care influenţează transmiterea influxului nervos la nivelul plăcii neuromusculare, acţionînd prin mecanisme diferite, substanţe care însă nu sînt utilizate în terapeutică pentru efectul la nivelul plăcii motorii. Astfel, inhibitorii MAO (nialamid, iproniazid), la doze mari, au acţiune asupra transmiterii neuro-musculare. Acelaşi efect a fost descris la unele antibiotice (streptomicina, neomicina, kanamicina, viomicina, polimixina). Substanţele ar produce bloc prin acţiune antidepolarizantă. Procaina, toxina botulinică, în anumite condiţii, împiedică eliberarea acetilcolinei la nivelul plăcii motorii.

În discutarea asocierilor posibile la curarizante trebuie făcută distincţie între cele două tipuri de substanţe (antidepolarizante şi acetilcolinomimetice), care uneori se comportă diferit în ceea ce priveşte interacţiunile cu alte medicamente. De asemenea, trebuie precizat că unele asocieri accentuează efectul paralizant al curarizantelor, putînd determina accidente, în timp ce alte asocieri se folosesc în mod deliberat pentru a diminua sau înlătura unele efecte adverse ale curarizantelor.

Astfel, se ştie că acţiunea paralizantă a tubocurarinei este accentuată prin asociere cu eter, aceasta avînd un efect propriu de stabilizare a membranei postjoncţionale, la doze mari. De obicei, pentru a obţine un anumit efect curarizant este nevoie de două treimi pînă la jumătate din doza de tubocurarină, în cazul asocierii cu eter. Este interesant de amintit că repetarea tubocurarinei în primele 10—20 de ore după o doză din aceeaşi substanţă este urmată de efecte mai mari, fapt pentru care în vederea obţinerii aceluiaşi efect paralizant se vor administra cantităţi mai mici.

Spre deosebire de tubocurarină, asocierea eterului cu substanţe acetilcolinomimetice nu este urmată de accentuarea efectului curarizant, putînd să apară un antagonism slab.

Dintre neuroleptice, clorpromazina ar potenţa acţiunea tubocurarinei (Laurence, 1966).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 19

Interacțiunile medicamentelor curarizante

Substanțele	Medicamentele asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
Tubocurarina	Narcotice (eter, ciclopropan, halotan, metoxifluran)	Accentuarea efectelor tubocurarinei (dozele acesteia trebuie reduse la 2/3—1/2)	Narcoticele volatile au efect propriu de împiedicare a depolarizării plăcii motorii, rezultînd un sinergism
	Clorpromazina	Accentuarea efectelor tubocurarinei	Potențare
	Anticolinesterazice (neostigmină, edrofoniu etc.)	Diminuarea sau înlăturarea efectelor tubocurarinei (antidot, vezi textul). La doze mari de anticolinesterazice rezultă accentuarea paraliziei	Antagonism prin creșterea acetilcolinei la nivelul plăcii motorii. Dozele mari de anticolinesterazice produc bloc prin prelungirea depolarizării
	Chinidina	Accentuarea efectelor tubocurarinei	—
	Saluretice	Accentuarea efectelor tubocurarinei	Salureticele produc diminuarea concentrației potasiului. Acest ion intervine în fenomenele electrice de membrană, fiind indispensabil în transmiterea neuro-musculară
	Antibiotice (streptomicină, polimixină B, neomicină, kanamicină)	Accentuarea efectelor tubocurarinei	Antibioticele au efect curarizant propriu (prin împiedicarea depolarizării și diminuarea eliberării acetilcolinei la terminațiile nervoase)
	Anticolinergice Antihistaminice	Diminuarea unor efecte adverse ale tubocurarinei, datorite eliberării histaminei	Antagonism (vezi textul)
	Săruri de potasiu	Diminuarea sau înlăturarea efectelor curarizante	Potasiul intervine în transmiterea neuromusculară a influxului

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 19 *(continuare)*

Substanțele	Medicamentele asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
	Beta-adrenolitice	Posibilă modificarea efectului tubocurarinei	—
Succinilcolina	Levomepromazina	Scăderea tensiunii arteriale și accentuarea efectelor asupra SNC	Potențare
	Antidepresive triciclice	Diminuarea efectelor succinilcolinei	Antagonism
	Sulfat de magneziu	Accentuarea efectelor succinilcolinei	Acțiune proprie a ionilor de magneziu asupra plăcii motorii
	Procaina	Procaina i.v. accentuează efectele succinilcolinei	Competiție pentru pseudocolinesterază care metabolizează ambele substanțe
	Anticolinesterazice (neostigmina)	Posibilă accentuarea efectelor succinilcolinei	Anticolinesterazicele favorizează acumularea acetilcolinei la nivelul plăcii motorii, rezultînd un sinergism de adiție
	Chinidina	Posibilă accentuarea efectelor succinilcolinei	—
	Antibiotice (streptomicină, (neomicină, polimixină B, kanamicină)	Accentuarea efectului curarizant	Potențare
	Beta-adrenolitice	Posibilă modificarea efectului succinilcolinei (vezi textul)	—

Baraka (1968) a cercetat la 20 de persoane efectul halotanului (2%), în timpul narcozei cu protoxid de azot, asupra transmisiei neuro-musculare și interacțiunea sa cu tubocurarina sau suxametoniul, folosind ca test răspunsul la stimularea nervului ulnar. Autorul a observat că halotanul singur nu deprimă răspunsul motor, în timp ce dacă este inhalat de persoane care au primit tubocurarină (0,16 mg/kilocorp i.v.) se înregistrează o deprimare motorie marcată. Suxametoniul (20 mg) administrat asociat cu halotanul produce

Scanned with OKEN Scanner

contracții fasciculare intense, dar nu apare o modificare a blocului neuro-muscular.

Și ciclopropanul acționează sinergic cu substanțele curarizante prin anti-depolarizare, dar efectul său este mai slab (Foldes, 1959).

O altă grupă de substanțe care interferează cu acțiunea curarizantelor sînt ß-adrenoliticele.

Potrivit observațiilor lui Bonyard și Klein (1968), pretratamentul cu β-adrenolitice, pronetalol sau propranolul (1 mg/kilocorp i.v.) mărește intensitatea și durata blocului neuro-muscular produs prin injectarea intravenoasă a d-tubocurarinei (0,1—0,2 mg/kilocorp). Autorii au lucrat pe cîini anesteziați cu pentobarbital și morfină. Dacă β-adrenoliticele au fost administrate în doze mai mici (0,2—0,5 mg/kilocorp) asocierea cu d-tubocurarină nu mai produce efectele menționate.

Pretratamentul cu α-adrenolitice, dihidroergotamină (0,1—0,2 mg/kilocorp i.v.) nu modifică efectul blocant al d-tubocurarinei asupra transmisiei neuro-musculare.

Rosenblum și Wislicki (1968) au demonstrat lucrînd pe preparatul sciatic-tibial anterior la pisică, că propranololul administrat intravenos intensifică și prelungește blocul neuro-muscular produs de decametoniu și suxametoniu și diminuează acțiunea blocantă a d-tubocurarinei.

Interesantă este și interacțiunea chinidinei cu substanțele curarizante. Miller și colab. (1967) au administrat la pisică d-tubocurarină (0,2—0,3 mg/kilocorp), succinilcolină (0,008—0,03 mg/kilocorp), galamină (0,8—1 mg/kilocorp) și decametoniu (0,015—0,1 mg/kilocorp) și au determinat pe preparatul tibial anterior durata acțiunii blocante neuromusculare, acțiune ce a fost dublată prin asocierea chinidinei (1 mg/kilocorp i.v.) la substanțele curarizante.

În cercetări *in vitro* pe preparatul frenic-diafragm, după adăugarea chinidinei, $DE_{50}\sim$ a fost redusă pentru d-tubocurarină, succinilcolină și galamină, de la 1,6 µg/ml, 10,7 µg/ml și 40 µg/ml, la respectiv 0,5; 2 și 2,7 µg/ml.

Curarizantele acetilcolinomimetice pot prezenta unele interacțiuni particulare, cum este cazul acțiunii succinilcolinei care este potențată de sulfatul de magneziu. Morris și Giesecke (1968) au urmărit efectul acestei asocieri la 74 de femei care au fost supuse operației cezariene. O parte dintre acestea au fost tratate pentru toxemie cu sulfat de magneziu, celelalte au servit drept lot de control. 59 de persoane au primit succinilcolină. Femeile tratate cu sulfat de magneziu au necesitat succinilcolină, în medie $4{,}73 \pm 1{,}38$ mg/kilocorp/h, în timp ce femeile din lotul de control au primit $7{,}39 \pm 2{,}60$/kilocorp/h.

Pe de altă parte, Ardizzone și colab. (1967) au demonstrat că imipramina, demetilimipramina și amitriptilina inhibă efectul paralizant indus — *in vivo* — de succinilcolină. Autorii au lucrat pe pisici normale sau tratate cu reserpină, obținînd rezultate similare, ceea ce exclude intervenția vreunui mecanism simpatic.

Efectul antisuccinilcolinic al celor trei substanțe nu apare la șoarece, *in vitro*, pe preparat neuro-muscular, deși ele inhibă transmisia neuro-musculară. Autorii conchid că efectul *in vivo* al derivaților antidepresivi triciclici ar fi analog cu cel al d-tubocurarinei.

Se știe că paralizia musculară produsă de succinilcolină este precedată de contracții fasciculare ale mușchilor striați, efect explicabil prin mecanismul de

Scanned with OKEN Scanner

acțiune particular (depolarizarea inițială produce contracția fibrelor musculare). Unii autori, fiind de părere că aceste contracții fasciculare sînt cauza durerii musculare care persistă uneori 1—3 zile și care pot simula o iritație meningeală, au produs prevenirea acestei dureri prin administrarea, înainte de succinilcolină, a unor doze mici de curarizante prin antidepolarizare.

Printre medicamentele folosite în asociere cu tubocurarina pentru înlăturarea efectelor adverse ale acesteia trebuie menționate neostigmina, atropina și antihistaminicele. În ce privește mecanismul acțiunii tubocurarinei, în supradozare, se poate încerca restabilirea transmisiei neuro-musculare prin administrarea neostigminei, s.c. sau i.v., în doză de 0,5 — 1 — 2,5 mg. Prin acțiunea sa anticolinesterazică, neostigmina determină acumularea acetilcolinei la nivelul plăcii motorii, competiția acesteia cu tubocurarina putînd fi tranșată în favoarea mediatorului chimic. Neostigmina este considerată pe drept cuvînt antidotul tubocurarinei pentru acțiunea curarizantă.

Trebuie acordată multă atenție utilizării ca antidot a neostigminei, întrucît doze prea mari din această substanță pot produce bloc neuro-muscular prin depolarizare prelungită accentuînd paralizia.

În cazurile de supradozare a tubocurarinei, care nu pot fi rezolvate prin anticolinesterazice se va administra clorură de potasiu, 60—80 mEq la 1 litru soluție glucozată izotonă (5%), care va fi perfuzată i.v. (80 pic./min.).

Se înțelege că, ținînd seama de mecanismul de acțiune al curarizantelor acetilcolinomimetice, efectul acestora nu numai că nu este înlăturat de neostigmină, dar poate fi accentuat. De fapt, curarizantele acetilcolinomimetice nu au antidot.

Este interesant de amintit că succinilcolina, fiind din punct de vedere chimic un ester al colinei, este în mod normal, hidrolizată în plasmă de către pseudocolinesterază. Neostigmina acționează însă ca blocant al acestei enzime. Asocierea succinilcolină-neostigmină va fi urmată de întîrzierea metabolizării succinilcolinei și deci de prelungirea timpului de menținere în organism a acestei substanțe.

Legat de acest mecanism al biotransformării succinilcolinei se mai poate întîlni și o altă interacțiune. Se știe că procaina este hidrolizată (și inactivată) de pseudocolinesterază, așa că asocierea procaină-succinilcolină va fi urmată de o competiție a celor două substanțe pentru enzimă și de o prelungire a efectelor ambelor substanțe.

Tubocurarina are acțiune histaminoliberatoare. De aceea, adesea, în caz de supradozare, alături de efectul curarizant intens apar și efecte proprii histaminei liberate în cantități mari. Cele mai periculoase dintre aceste efecte sînt bronhospasmul, creșterea secrețiilor bronșice, hipotensiunea arterială. Pentru a combate aceste efecte se administrează, mai bine preventiv, atropină și antihistaminice. Atropina (1 mg) se recomandă și în cazul administrării neostigminei, pentru a preveni apariția efectelor de tip parasimpatomimetic ale acesteia. Dacă frecvența cardiacă scade mult după neostigmină, se poate administra încă o doză de atropină.

Scanned with OKEN Scanner

Este recomandabil ca atropina, în cazul menţionat, să fie administrată înainte de neostigmină, întrucît, la injectare intravenoasă, anterior efectului anticolinergic, poate să apară o acţiune trecătoare de stimulare vagală, prin mecanism central. Asocierea în aceeaşi seringă a atropinei şi neostigminei, administrate i.v., ar realiza o bradicardie accentuată, periculoasă.

În afară de aceste substanţe, şi ac. pantotenic are acţiune antagonistă faţă de curara (Weber, 1965). Efectul s-ar datori participării ac. pantotenic la sinteza coenzimei A şi prin aceasta la procesele de acetilare. De asemenea, ac. pantotenic ar interveni în procesele de biotransformare a curarizantelor.

S-a discutat mult despre efectul curarizant al unor antibiotice (streptomicină, neomicină, kanamicină, viomicină, polimixină). Efectul blocant al acestor substanţe este asemănător cu cel produs de ionii de magneziu şi se datoreşte unui mecanism complex, care constă în acţiune antidepolarizantă şi în diminuarea eliberării acetilcolinei sub influenţa impulsului nervos. Acest bloc este antagonizat de calciu (Vital, Brazil şi Corrado, 1957).

În asocierea antibioticelor citate cu substanţele curarizante antidepolarizante va rezulta o adiţie, cu accentuarea paraliziei. În terapeutică, astfel de situaţii apar mai ales cînd se administrează cantităţi mari de antibiotice, de exemplu cînd acestea sînt introduse în cavitatea pleurală sau peritoneală.

3.5. Asocieri ale substanţelor antihistaminice

Antihistaminicele sînt substanţe care diminuează sau înlătură unele efecte ale histaminei, acţionînd prin antagonism competitiv cu această amină biogenă, datorită asemănării structurale. Antihistaminicele pot fi considerate ca derivînd, din punct de vedere chimic, de la etilendiamină (cloropiramină, prometazină), etanolamină (clorfenoxamina) sau propilamină (feniramină).

Antihistaminicele au două tipuri de acţiuni: de antagonizare a efectelor histaminei şi acţiuni proprii. Printre efectele proprii menţionăm: inhibiţia SNC (mai ales la prometazină, clorfenoxamină), parasimpatolitice, adrenolitice. Efectul deprimant asupra SNC determină accentuarea acţiunilor altor inhibitoare centrale, cînd sînt asociate cu antihistaminice. Această particularitate trebuie luată în considerare pentru toate grupele de deprimante ale SNC (narcotice, hipnotice, analgezice, anticonvulsivante, antiparkinsoniene). Ca şi în alte cazuri, intoxicaţia acută cu alcool poate fi periculoasă la persoane care primesc în perioada respectivă antihistaminice inhibitoare ale SNC.

Efectele antihistaminicelor asupra sistemului nervos vegetativ (parasimpatolitic, simpatolitic) se pot suma cu efecte asemănătoare ale anticolinergicelor sau adrenoliticelor administrate concomitent, rezultînd uneori acţiuni periculoase.

Anticoagulantele de sinteză, corticosteroizii şi unele barbiturice pot fi influenţate de antihistaminice (vezi tabelul 20).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 20

Interacţiunile medicamentelor antihistaminice

Substanţele	Medicamentele asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
Antihistaminice (în general)	Deprimante SNC (narcotice, hipnotice, sedative, tranchilizante, alcool)	Accentuarea efectelor deprimante centrale	Sinergism
	Fenotiazine	Accentuarea efectului sedativ, atropinism	Sinergism
	IMAO	Accentuarea efectelor antihistaminicelor, atropinism	Inhibiţia metabolizării
	Anticolinergice	Accentuarea efectelor anticolinergice, atropinism	Sinergism
	Reserpină	Accentuarea efectului sedativ	Sinergism
	Anticoagulante de sinteză	Diminuarea efectului anticoagulant	Inducţie enzimatică
	Steroizi (androgeni, progesteron)	Diminuarea efectului steroizilor	Inducţie enzimatică
Clorciclizină	Barbiturice	Diminuarea efectelor barbituricelor (după o accentuare iniţială)	Inducţia enzimelor care metabolizează barbituricele
Difenhidramină	Corticosteroizi	Diminuarea efectelor steroizilor	Inducţie enzimatică

3.6. Asocieri ale substanţelor cu acţiune asupra aparatului respirator

Tratamentul bolilor aparatului respirator se adresează, fie cauzelor acestora (tratament etiologic), fie simptomelor prin care acestea se manifestă (tratament simptomatic).

Se deosebesc cîteva grupe de substanţe, corespunzătoare principalelor simptome întîlnite în bolile aparatului respirator.

Substanţele antitusive care au ca efect calmarea tusei.

Substanţele bronhodilatatoare care măresc diametrul bronhiilor, în special cînd acestea sînt contractate, înlăturînd dispneea cauzată de bronhoconstricţie.

Scanned with OKEN Scanner

Substanţele analeptice respiratoare, care stimulează centrul respirator bulbar, mai ales în cazul cînd acesta este inhibat.

Substanţele care modifică secreţia glandelor bronşice, fie în sensul stimulării şi fluidificării, fie în sensul inhibării.

Substanţele antitusive pot influenţa reflexul tusei acţionînd la diferite niveluri ale arcului reflex: a) calmează *receptorii senzitivi* a căror stimulare declanşează tusea (mucilaginoase şi emoliente, dezinfectante şi decongestionante nazofaringiene, expectorante); b) *inhibează centrul tusei* (alcaloizi din opiu şi inhibitori sintetici ai centrului tusei — codeina, noscapina, codetilina, clofedianol); c) blochează *căile aferente* sau *eferente* ale arcului reflex (parasimpatolitice). Pentru tratarea tusei se obişnuieşte să se asocieze între ele medicamente care acţionează prin mecanisme diferite sau ca modificatoare ale secreţiilor bronşice şi bronhodilatatoare, după caz (Tusomag, Sirogal, Tablete expectorante). În general, asocierea acestor medicamente cu alte substanţe nu ridică probleme deosebite. Trebuie acordată atenţie preparatelor de codeină. Clofedianolul, inhibitor al centrului tusei, trebuie asociat cu prudenţă cu substanţe deprimante sau stimulante ale sistemului nervos central, putînd rezulta efecte centrale variabile.

TABELUL 21

Interacţiunile medicamentelor antitusive şi antiastmatice

Substanţele	Medicamentele asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
Clofedianol	Deprimante sau stimulante ale sistemului nervos central	Influenţarea variabilă a efectelor asupra SNC	Se recomandă prudenţă în asociere
Efedrină Teofilină	Clordiazepoxid	Accentuarea efectului bronhodilatator	Potenţare
Prednisolon	Hidroxizina	Accentuarea efectului antiastmatic	Potenţare; hidroxizina acţionează tranchilizant, antihistaminic, anticolinergic
Derivaţi xantici	Simpatomimetice	Posibilă apariţia efectelor excitante asupra SNC	Sinergism
	Anticoagulante de sinteză	Modificarea efectului anticoagulant	Interacţiunea se manifestă la doze mari de xantine

Substanţele bronhodilatatoare se utilizează îndeosebi în tratamentul astmului bronşic şi al bronşitei astmatiforme, fapt pentru care ele se numesc în mod curent şi substanţe antiastmatice. Sînt medicamente care înlătură spasmul musculaturii bronşice, acţionînd prin mecanisme diferite, o parte din ele dimi-

Scanned with OKEN Scanner

nuînd secreţia glandelor bronşice cu limitarea edemului mucoasei. Ţinînd seama de condiţiile fiziologice şi patologice care pot produce bronhoconstricţie, substanţele bronhodilatatoare se pot clasifica în:

— substanţe bronhodilatatoare musculotrope (derivaţi purinici — teofilina, aminofilina, teobromina —, papaverina, nitriţii, procaina);
— substanţe simpatomimetice (adrenalina, isoprenalina, efedrina);
— substanţe parasimpatolitice (atropina).

În astmul bronşic se utilizează în mod curent şi medicamente care se adresează „terenului" astmatic, printre cele mai active fiind corticosteroizii şi ACTH.

Este necesar a sublinia că în criza de astm bronşic se administrează de obicei simpatomimetice (adrenalina, isoprenalina), substanţe musculotrope (teofilina) şi corticosteroizi, adesea asociate în timp ce în perioadele dintre crize se utilizează în mod curent asocieri de medicamente: parasimpatolitice, musculotrope, simpatomimetice (efedrina), antihistaminice, corticosteroizi.

Kovacs şi Görög (1968) recomandă asocierea efedrinei şi teofilinei cu clordiazepoxidul. După aceşti autori, clordiazepoxidul are efect slab *in vitro,* pe intestin izolat de cobai, faţă de contracţiile produse de histamină, acetilcolină şi bariu, dar acţionează intens *in vivo*, înlăturînd bronhospasmul produs prin aerosoli de histamină, serotonină, acetilcolină şi bradikinină.

În astmul bronşic care necesită doze relativ mari de prednisolon pentru echilibrare (20 mg/zi), asocierea cu hidroxizina (75 mg/zi în medie, repartizat în trei prize) permite reducerea corticosteroidului cu 44% (Hartman, 1961). Reducerea acestor doze este de numai 14% prin asociere cu meprobamat şi 7,6% cu fenobarbital. Efectele favorabile ale hidroxizinei se explică prin acţiunea sa tranchilizantă, antihistaminică şi anticolinergică.

În crizele de astm bronşic de mare intensitate, unii autori recomandă asocierea simpatomimeticelor cu derivaţi xantici. În această asociere este necesar a urmări efectele asupra sistemului nervos central, ambele grupe de substanţe acţionînd stimulator, fiind deci posibilă apariţia unui efect sinergic.

3.7. Asocierea substanţelor cu acţiune asupra aparatului cardio-vascular

3.7.1. Asocieri ale substanţelor cardiotonice

Tonicele cardiace sau cardiotonicele sînt substanţe de natură vegetală cu structură glicozidică, care acţionează favorabil asupra inimii insuficiente, restabilind parţial sau complet funcţiile miocardului.

Se utilizează în mod curent glicozizii obţinuţi din *Digitalis (purpurea* şi *lanata)* şi *Strophantus (Kombé, hispidus, gratus).*

Scanned with OKEN Scanner

Numeroasele cardiotonice utilizate în terapeutică se deosebesc între ele după: perioadă de latență a acțiunii (cea mai lungă la digitoxină, cea mai scurtă la strofantină, intermediară la lanatozid C și digoxină); durata acțiunii (care este proporțională cu latența); intensitatea efectului bradicardizant (cel mai mare la digitoxină, slab la strofantină, intermediar la lanatozid C și digoxină); proporția de substanță absorbită din tubul digestiv etc.

În general, nu este indicată asocierea unui produs digitalic cu acțiune rapidă cu un altul, cu acțiune lentă, prezentînd riscul unei acumulări periculoase. Administrarea succesivă, cardiotonic cu acțiune rapidă (strofantină, lanatozid C) — digitalic cu acțiune lentă (digitoxină) este admisă și recomandată de mult timp, în timp ce succesiunea inversă (digitoxină-strofantină) necesită multă prudență.

În tratamentul insuficienței cardiace este de uz curent cu rezultate adesea remarcabile, asocierea digitalicelor cu salidiuretice, regim desodat, sedative și repaus. În cazurile refractare se recomandă administrarea succesivă sau asociată a salidiureticelor cu mercurialele, administrarea de corticosteroizi (sau spirolactone).

Trebuie subliniat că, în condițiile administrării prelungite a salidiureticelor sau a inhibitorilor anhidrazei carbonice, apare hipokaliemie, manifestată prin mialgii difuze, insomnie, grețuri, vărsături, pareză intestinală, modificări ECG.

Hipokaliemia este accentuată de apariția vărsăturilor, diareei, anorexiei, de o dietă bogată în hidrați de carbon, de administrarea de soluții glucozate hipertone, tratament prelungit cu corticoizi, putînd fi cauza ireductibilității insuficienței cardiace și a creșterii toxicității digitalicelor. Aceste efecte secundare pot fi prevenite prin administrarea de săruri de potasiu în doză de 2 g/zi.

Unele asocieri de medicamente pot fi nocive în cursul tratamentului cu tonice cardiace, putînd determina apariția unor fenomene caracteristice intoxicației digitalice. Printre acestea sînt injecțiile intravenoase cu săruri de calciu, adrenalina (mai puțin noradrenalina), efedrina, chinina. Cu atît mai mult la bolnavii care prezintă deja fenomene de intoxicație digitalică este contraindicată administrarea substanțelor menționate mai sus, precum și a reserpinei, procainamidei, chinidinei, soluțiilor hipertonice saline sau glucozate.

Subliniem că administrarea, mai ales pe cale i.v., a sărurilor de calciu la bolnavi digitalizați poate precipita apariția aritmiilor cardiace și chiar fibrilația ventriculară. Cunoscînd această interrelație, substanțele care chelează calciul (de exemplu, edetamina) au fost recomandate în tratamentul aritmiilor induse prin digitalice (Gubner și Kallman, 1957).

Probleme deosebite pune asocierea digitalice-chinidină. Cunoscînd acțiunea deprimantă miocardică a chinidinei, se înțelege că utilizarea ei în cazuri de insuficiență cardiacă este limitată.

În prezența semnelor de supradozare digitalică, administrarea chinidinei trebuie făcută cu deosebită prudență. În unele aritmii cardiace datorite supradozării digitalicelor, chinidina este contraindicată (cele însoțite de tulburări de conducere atrio-ventriculară), iar în altele are valoare limitată (tahicardie supraventriculară și ventriculară).

Asocierea reserpinei cu digitalicele mărește toxicitatea glicozizilor cardiotonici, ușurînd apariția ritmurilor ectopice (Lown B. și colab., 1961).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 22

Interacțiunile medicamentelor cardiotonice

Substanțele	Medicamentele asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
Glicozizi digitalici	Simpatomimetice	Posibilă agravarea aritmiilor care apar la doze mari de digitalice	Accentuarea efectului batmotrop pozitiv
	Alcaloizi din Rauwolfia și din Veratrum	Posibilă apariția de aritmii cardiace (bradicardie)	Sinergism al efectelor adverse
	Guanetidina	Accentuarea efectului bradicardizant al digitalicelor	Diminuarea tonusului simpatic prin guanetidină
	Chinidina	Posibilă apariția unor efecte adverse cardiace	Vezi textul
	Saluretice (benzotiadiazine, furosemida, acid etacrinic)	Creșterea incidenței efectelor adverse cardiace ale digitalicelor	Hipopotasemia datorită salidiureticelor mărește excitabilitatea miocardului
	Săruri de calciu	Creșterea incidenței efectelor adverse cardiace ale digitalicelor	Calciul mărește sensibilitatea miocardului la digitalice
	Săruri de potasiu Spironolactona Triamteren	Diminuarea efectelor digitalicelor	Hiperpotasemia determinată de aceste substanțe scade sensibilitatea miocardului la digitalice
	Corticosteroizi	Diminuarea efectului cardiotonic, creșterea incidenței efectelor adverse ale digitalicelor	Corticosteroizii produc reținerea sodiului și apei, cu creșterea volemiei și agravarea insuficienței cardiace; hipokaliemia datorită steroizilor mărește excitabilitatea miocardului
	Tiroxina	Diminuarea efectelor digitalicelor	Antagonism

Scanned with OKEN Scanner

Reserpina (0,5 mg/kilocorp/zi, timp de 3 zile) sau guanetidina (15 mg/kilocorp/zi, timp de 2 zile) reduc conținutul catecolaminelor în ventriculi (experiențe pe pisică). Acest tratament nu influențează forța de contracție, rata inimii sau aspectul histologic al preparatelor obținute din inima animalelor tratate. Ambele substanțe diminuează, însă, efectul inotrop pozitiv al strofantinei (0,5 μg/ml) în perfuzie, efect care este dependent de prezența catecolaminelor (Tanz și Marcus, 1966). Denis și colab. (1963) și Loubatières și colab. (1965) au semnalat, de asemenea, că, sub influența reserpinei, glicozizii cardiotonici pierd acțiunea lor caracteristică asupra inimii și au explicat acest efect prin diminuarea catecolaminelor mușchiului cardiac.

După La Barre și Dobrescu (1966), diminuarea catecolaminelor miocardice prin reserpină antrenează o stare de sensibilitate particulară față de cardiotonice digitalice: efectul bradicardizant al reserpinei și digitalicelor se adiționează putînd determina, la pisică, accidente letale.

Experimental, guanetidina (20 mg/kilocorp) mărește doza de ouabaină necesară inducerii tahicardiei ventriculare și fibrilației la pisică (Raines și colab., 1968).

La Barre și Van Heerswynghels (1962) au demonstrat pe mai multe modele experimentale creșterea efectului cardiotonic al lanatozidului C prin asociere cu aminofilina, diminuarea stării de depresiune circulatorie și respiratorie, accentuarea acțiunii coronaro-dilatatoare a aminofilinei.

În insuficiența cardiacă, repausul prelungit la pat și asocierea digitalicelor cu diuretice favorizează hipercoagulabilitatea, ceea ce explică apariția de embolii, pentru evitarea cărora s-a recomandat asocierea anticoagulantelor la tratamentul clasic. Întrucît această asociere poate fi urmată de consecințe nedorite, nu se va efectua de rutină, evitîndu-se la bolnavi vîrstnici, mari hipertensivi, la cei cu antecedente de ulcer gastro-intestinal sau hematurie. În cazul utilizării derivaților de cumarină sau de indandionă se va acorda atenție particulară dozajului, întrucît bolnavii cu insuficiență cardiacă au adesea și un grad de insuficiență hepatică și deci o deficiență în sinteza protrombinei.

3.7.2. Asocieri ale substanțelor antiaritmice

Tulburarea ritmului cardiac normal apărînd în împrejurări variate, cu mecanisme de producere diferite, influențarea aritmiilor cardiace poate fi realizată cu substanțe avînd mecanisme de acțiune variate, în special asupra sistemului nervos central (sedative, hipnotice, tranchilizante), sistemului nervos vegetativ (simpato- și parasimpatomimetice și litice), echilibrului electrolitic, acido-bazic și metabolic (săruri de potasiu, de calciu, de magneziu, antitiroidiene, antihistaminice, lactat de sodiu), miocardului (substanțe antifibrilante propriu-zise: chinidina procainamida, ajmalina, clorochina, mepacrina, papaverina, precum și glicozizii digitalici și hidantoina).

În ceea ce privește utilizarea digitalicelor, se știe că efectul lor în fibrilația atrială nu constă în restabilirea ritmului sinusal, ci numai în diminuarea frecvenței contracțiilor cardiace, urmare a acțiunii dromotrop negative. De

Scanned with OKEN Scanner

cele mai multe ori, miocardul atrial continuă să fibrileze. La un bolnav cu fluter atrial permanent, refractar la tratamentul succesiv cu cedilanid, ajmalină digitalină, hidrochinidină. Finardi şi Ghiringhelli (1962) au obţinut restabilirea ritmului sinusal, persistent peste 4 luni, prin asocierea digitalină (20 picături pe zi) cu sparteină i.m.

O deosebită atenţie a fost acordată efectului β-adrenoliticelor în diferite aritmii cardiace. Se ştie că stimularea nervilor simpatici şi administrarea catecolaminelor determină creşterea excitabilităţii miocardice, putînd produce diferite tipuri de aritmii. Simpatomimeticele agravează aritmiile ventriculare produse prin supradozarea glicozizilor, cardiotonici, iar reserpina, care diminuează rezervele de catecolamine din miocard, inhibă efectul batmotrop pozitiv al digitalicelor.

Substanţele β-adrenolitice antagonizează aritmiile cardiace induse prin catecolamine (Gilbert şi colab., 1959; Dresel şi colab., 1960) şi prin digitală (Moore şi colab., 1960; Sekiya şi Vaughan, 1963), mărind semnificativ doza

TABELUL 23

Interacţiunile medicamentelor antiaritmice

Substanţele	Medicamentele asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
Chinidina	Anticoagulante	Accentuarea efectului anticoagulant	Diminuarea sintezei protrombinei în ficat de către chinidină
	Curarizante (antidepolarizante şi cele prin prelungirea depolarizării)	Accentuarea acţiunii curarizante	Potenţare
	Alcaloizi din Rauwolfia	Posibilă apariţia aritmiilor cardiace	—
Propranolol	Narcotice (eter, cloroform)	Accentuarea efectelor deprimante cardiace ale narcoticelor	Potenţare
	Reserpină	Diminuarea globală a tonusului funcţional simpatic	Blocarea concomitentă a activităţii receptorilor alfa şi beta-adrenergici
	IMAO	Propranololul nu se va administra concomitent sau timp de 2 săptămîni de la întreruperea IMAO	—
	Substanţe hipoglicemiante	Accentuarea hipoglicemiei	Blocarea prin propranolol a mecanismelor compensatoare hiperglicemiante

Scanned with OKEN Scanner

letală de digitală. Propranololul și pronetalolul administrate i.v. în doze mici suprimă aritmiile ventriculare care apar în timpul anesteziei generale, îndeosebi la bolnavi care primesc cloroform, ciclopropan, halotan (Besterman și Friedländer, 1965; Johnstone, 1964; Payne și Senfield, 1964).

Acțiunea antiaritmică, a β-blocantelor adrenotrope ar avea un mecanism dublu. Ea s-ar datora, pe de o parte, efectului β-andrenolitic, iar pe de alta, unui efect de tip chinidinic. Ca urmare a efectului adrenolitic, β-blocantele scad nevoile de oxigen ale miocardului. Rezultatele sînt similare cu cele obținute prin aport crescut de oxigen. Or, experimental, s-a dovedit că la cîini expuși la oxigen sub presiune, ligatura coronarelor este urmată mai tîrziu și mai rar de instalarea fibrilației ventriculare, în comparație cu animale care respiră aer normal.

În sprijinul celui de-al doilea mecanism vin constatările experimentale potrivit cărora, la cîini ale căror rezerve cardiace de catecolamine au fost golite prin reserpină, pronetalolul înlătură aritmiile reduse prin digitală. De asemenea, aritmiile provocate experimental prin digitalice pot fi prevenite sau înlăturate de doze de pronetalol mai mari decît cele care produc blocarea receptorilor β-adrenergici. Substanțele β-adrenolitice deprimă centrii ectopici.

În tratamentul supradozării digitalice cu propranolol trebuie totdeauna urmăriți atent bolnavii. Watt (1968) consideră că administrarea propranololului la bolnavi cu aritmii cardiace induse de digitalice poate fi făcută fără reținere, recomandînd însă ca un astfel de tratament să se facă numai la bolnavi care pot fi supravegheați de aproape, cu posibilitatea de a utiliza atropina la nevoie și după ce s-a folosit o doză mică drept test pentru evaluarea reactivității individuale.

În ceea ce privește interrelațiile β-adrenolitice-chinidină au fost efectuate lucrări experimentale și clinice. Berger și Mokler (1969) au cercetat interacțiunea receptorilor α și β-adrenergici cu chinidina la nivelul miocardului de șobolan, măsurînd modificările perioadei refractare efective produse prin diferite medicamente. Autorii au observat că perioada refractară este mărită de chinidină în prezența α-adrenoliticelor și a α-simpatomimeticelor și este micșorată în prezența substanțelor care blochează sau stimulează β-receptorii adrenergici.

Stern (1967) a obținut conversia fibrilației atriale cronice în ritm sinusal prin asocierea propranololului cu chinidina, administrînd propranolul mai multe zile, după care a adăugat chinidina în doze mici (0,2—0,3 g de 3—4 ori pe zi). Din 18 încercări de conversie a obținut efecte favorabile în 15 cazuri, inclusiv la 5 bolnavi la care dozele mari de chinidină nu fuseseră active.

Visioli și Bertaccini (1968) au administrat la 13 bolnavi cu fibrilație atrială, propranolol (60 mg/zi, în 3—4 prize) asociat cu chinidină (100—200 mg de 5—6 ori pe zi). Noi înșine am utilizat această asociere, obținînd rezultate pozitive, constînd în dispariția fibrilației la doze mai mici de chinidină și după un tratament de durată mai scurtă.

Hillestad și Storstein (1969) au cercetat efectul asocierii chinidină (0,6—1,2 g/zi) — propranolol (20—60 mg/zi) la 21 de bolnavi cu fibrilație atrială cronică, coexistînd cu diferite alte tulburări cardiace și au obținut rezultate pozitive numai în 5 cazuri.

Scanned with OKEN Scanner

Visioli şi colab. (1969) au cercetat şi efectele asocierii a doi izomeri ai butedrinei [2-sec. butilamina-1-(5, 6, 7, 8-tetrahidre-2-naftil) etanol] cu chinidina, la 31 de oameni normali şi au constatat că efectele acestei asocieri sînt inferioare sumei celor două acţiuni considerate separat.

În sfîrşit, o altă asociere care accentuează efectul antiaritmic al chinidinei ar fi aceea cu edetamina. Boyadjian (1961), lucrînd pe cîini, a realizat o hipocalcemie experimentală prin edetamin (4 zile succesiv cîte 500 mg în soluţie 5% i.m. şi — în timpul experimentării chinidinei — perfuzie cu 1 g edetamin la 300 ml ser fiziologic), animalele devenind mai sensibile la acţiunea defibrilantă a chinidinei.

Unii autori s-au ocupat de efectul antiaritmic al hidantoinei. Tahicardia ventriculară care apare la cîine după injectarea intravenoasă de Cedilanid (0,15 mg/kilocorp), este înlăturată de difenilhidantoină (15 mg/kilocorp i.v. în doze de 5 mg/kilocorp i.v.) şi lidocaină (12 mg/kilocorp i.v.). Efecte pozitive, dar într-un procent mai mic de cazuri, apar după administrarea de propranolol (0,4 mg/kilocorp i.v., repetat de 4 ori) şi procainamidă (Hilmi, 1968).

Boyd şi Williams (1969) au administrat difenilhidantoină intravenos (5 mg/kilocorp) la cîine, în timpul unei infuzii de ouabainã (45 µg/kilocorp/h), constatînd că fenitoina diminuează tranzitoriu creşterea forţei de contracţie ventriculară produsă de ouabainã. Intensitatea efectului fenitoinei este asemănătoare cu cea obţinută de administrarea izolată a acestei substanţe.

Fenitoina descreşte, de asemenea, forţa de contracţie a miocardului, cînd este administrată în timpul perfuziei de izoproterenol sau după propranolol (1,5 mg/kilocorp i.v.).

Diminuarea efectului inotrop pozitiv al ouabainei prin fenitoină s-ar datora acţiunii deprimante miocardice directe a anticonvulsivantului.

Şi unele antihistaminice au acţiune antiaritmică. Difenhidramina asociată cu 8-cloroteofilina are acţiune de înlăturare a aritmiilor induse prin glucozizi cardiotonici la cîine. Efectul este mai intens decît al antistinului şi lidocainei (Smolarz şi Kosmider, 1969).

În infractul de miocard, Sodi-Pollares şi colab. (1962) au obţinut rezultate favorabile cu perfuzarea asocierii potasiu-glucoză-insulină în proporţiile: 40 mEq clorură de potasiu, 20 µ insulină, 500—1 000 ml sol. glucoză 10%, administrarea zilnică a acestei asocieri producînd ameliorarea semnelor electrice şi dispariţia tulburărilor de ritm.

3.7.3. Asocieri ale substanţelor cu acţiune asupra vaselor sanguine

În patologie se întîlnesc frecvent situaţii în care diametrul normal al vaselor sanguine este modificat în sensul constricţiei sau dilataţiei, tulburările putînd fi localizate în teritorii limitate sau cuprinzînd întregul sistem vascular. Întrucît tulburările circulatorii pot avea repercusiuni importante asupra organismului se caută totdeauna ca acestea să fie înlăturate cît mai repede, uti-

Scanned with OKEN Scanner

lizîndu-se o medicaţie etiotropă sau, în mai largă măsură, una simptomatică şi patogenică, care constă în utilizarea de substanţe vasoconstrictoare sau vasodilatatoare, după împrejurări.

Substanţe vasoconstrictoare. În reglarea diametrului vaselor din diferite teritorii intervin mai mulţi factori (SNC, SNV, fibra musculară netedă din peretele vaselor). Realizarea constricţiei vaselor este posibilă prin administrarea de substanţe care acţionează asupra fiecăruia din aceşti factori.

Substanţe vasoconstrictoare cu acţiune asupra centrilor vasomotori. Aceste substanţe sînt cunoscute sub numele de analeptice, avînd efect stimulator direct şi (sau) indirect (reflex) asupra centrului vasomotor bulbar. Dintre substanţele cu acţiune directă se utilizează pentetrazolul, nicetamida, pretcamida, cafeina, iar dintre cele cu acţiune reflexă, lobelina.

Substanţe vasoconstrictoare cu acţiune asupra SNV. Se utilizează substanţe din grupa simpatomimeticelor (noradrenalina, efedrina, sinefrina etc.).

Substanţele vasoconstrictoare cu acţiune miotropă sînt vasopresina şi angiotensina.

Substanţe vasodilatatoare. Mărirea diametrului vaselor sanguine poate fi realizată, de asemenea, prin administrarea unor substanţe cu acţiune la diferite niveluri: 1. asupra muşchilor netezi vasculari (nitriţii, papaverina, derivaţii xantici, acidul nicotinic, dipiridamolul, prenilamina etc.); 2. asupra receptorilor vegetativi periferici (postganglionari) (β-simpatomimetice, α-simpatolitice, parasimpatomimetice); 3. asupra sinapselor ganglionare vegetative (ganglioplegice); 4. asupra SNC (barbiturice, reserpina, hidrazinoftalazine etc.); 5. asupra unor reflexe circulatorii (protoveratrina); 6. asupra unor procese metabolice (benzotiadiazide, α-metildopa, IMAO).

În patologie se cunosc boli care afectează întregul sistem vascular (hipertensiunea arterială) sau care se manifestă prin tulburări circulatorii regionale, în teritoriile cerebral, coronar, al membrelor inferioare. Dintre numeroasele substanţe vasodilatatoare cunoscute, unele acţionează predominant asupra anumitor teritorii vasculare, iar altele au o acţiune generală, asupra întregului sistem vascular. Evident, de aceste particularităţi de acţiune se ţine seama în terapeutică. În general, din prima categorie fac parte substanţe vasodilatatoare cu acţiune miotropă şi cele cu acţiune neurotropă periferică (β-simpatomimetice, α-simpatolitice), iar din o doua categorie, substanţe cu acţiune neurotropă centrală, ganglioplegicele, diureticele tiazidice. Unii autori tratează în capitole separate substanţele vasodilatatoare (cu acţiune limitată, îndeosebi coronarodilatatoare) şi cele antihipertensive.

Trebuie subliniat faptul că în terapeutica afecţiunilor vasculare se administrează rareori un singur medicament, în mod curent bolnavii primind două sau chiar mai multe substanţe care acţionează de obicei prin mecanisme diferite, realizîndu-se o potenţare a acţiunii. Bolnavii respectivi pot primi însă, concomitent cu medicamentele vasoactive, şi alte substanţe, destinate tratamentului altor tulburări coexistente.

În hipertensiunea arterială, asocierea reserpinei (0,1 mg) cu dihidrazinoftalazină (10 mg) (produsul Hipazin) şi hidroclorotiazid (10 mg) produce efecte

Scanned with OKEN Scanner

favorabile terapeutice în formele medii, amestecul avînd însă inconvenientul că determină o scădere marcată a potasemiei la aproximativ 80% din cei trataţi.

Pentru remedierea acestui efect secundar, Kalliomäki şi Kasanen (1969) au utilizat un amestec de reserpină (0,1 mg) cu furosemid (20 mg), dihidrazinoftalazină (25 mg) şi triamteren (40 mg). Această asociere a produs scăderea presiunii sistolice (după 4 săptămîni) cu $42 \pm 7{,}3$ mm Hg şi a celei diastolice cu $19 \pm 6{,}3$ mm Hg, în timp ce potasemia a avut o slabă tendinţă la creştere. Autorii nu au înregistrat nici o tulburare patologică datorită modificărilor potasemiei. Asocierea nu a influenţat nivelul seric al Na^+ şi Cl^-.

Fenfluramina, substanţă anorexigenă, a fost administrată de Waal-Manning şi Simpson (1969) asociată cu diferite medicamente hipotensive, la 38 de bolnavi cu hipertensiune arterială. Fenfluramina a potenţat moderat efectul substanţelor metildopa, guanetidină, reserpină, betanidină (simpatolitic derivat de dimetilguanidină).

Potenţarea efectului hipotensivelor apare de obicei şi la bolnavi care primesc concomitent prenilamină (Agozol). Întrucît această substanţă are acţiune electivă coronarodilatatoare, ea se administrează adesea la hipertensivii care prezintă şi fenomene de insuficienţă coronarină. Potenţarea hipotensivelor se explică prin efectul antispastic musculotrop şi cel β-adrenolitic al prenilaminei. În schimb, prenilamina se poate asocia fără inconveniente cu substanţele cardiotonice.

Un alt exemplu de potenţare a hipotensivelor îl oferă antidepresivele triciclice. Skinner şi colab. (1969) au comunicat observaţiile făcute la 8 hipertensivi adulţi care au primit concomitent betanidină (hipotensiv simpatolitic) şi o substanţă antidepresivă triciclică. La numai doi bolnavi controlul tensiunii arteriale a putut fi satisfăcător (presiunea diastolică 100 mm Hg sau mai puţin). Terapia antidepresivă a fost oprită la 4 bolnavi, după care, în puţine zile, în 3 cazuri tensiunea arterială a atins valori normale sau inferioare acestora. La 2 bolnavi a apărut hipotensiune posturală, fiind necesară reducerea dozelor de substanţe antihipertensive. Autorii conchid că antidepresivele triciclice (amitriptilina, nortriptilina, protriptilina, imipramina) antagonizează efectul hipotensiv al betanidinei.

Sînt cunoscute şi asocieri care antagonizează efectul substanţelor hipotensive. Astfel, fenilbutazona sau cetofenilbutazona inhibă cu 60—70%, la bolnavi hipertensivi, acţiunea de scădere a presiunii sanguine a hidroclorotiazidei sau guanetidinei (Polak, 1967). Efect asemănător a fost descris la corticosteroizi.

În ceea ce priveşte vasodilatatoarele destinate tratamentului tulburărilor circulatorii din teritorii limitate, asocierea substanţelor care acţionează prin mecanisme diferite este de uz curent. În insuficienţa coronariană β-adrenoliticele sînt prescrise tot mai mult în ultimul timp. Wiener şi colab. (1969) au administrat propranolol (Inderal) 10 mg. i.v. la 10 bolnavi cu tulburări coronariene şi au comparat efectele cu cele obţinute la alţi 9 bolnavi trataţi cu nitroglicerină (0,6 mg sublingual) asociată cu propranolol. Asocierea a avut efect sinergic, influenţînd favorabil, mai intens decît fiecare substanţă administrată separat, diferite constante urmărite.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 24

Interacțiunile medicamentelor hipotensive

Substanțele	Medicamentele asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
Hipotensive (în general)	Narcotice	Posibilă accentuarea efectului hipotensiv	Potențare prin mecanisme diferite
	Simpatomimetice	Diminuarea efectului hipotensiv	Antagonism
	Anorexigene Saluretice Fenotiazine IMAO Antidepresive triciclice	Posibilă accentuarea efectului hipotensiv	Medicamentele din grupele respective au acțiune hipotensivă proprie, care poate potența pe aceea a hipotensivelor propriu-zise
	Vasodilatatoare Fenilbutazona Corticosteroizii	Diminuarea efectului hipotensiv	Fenilbutazona și corticosteroizii rețin sodiul și apa, diminuînd reactivitatea mușchilor vasculari la hipotensive
Alcaloizi din Rauwolfia	Narcotice	Posibilă accentuarea efectului hipotensiv	Potențare
	Anticonvulsivante	Posibilă diminuarea efectului anticonvulsivantelor	Reserpina coboară pragul convulsiv la persoane susceptibile
	Antidepresive triciclice	Posibilă blocarea sau inversarea efectului deprimant al reserpinei	Antagonism
	IMAO	Modificări variabile ale efectelor reserpinei	
	Fenilbutazonă Corticosteroizi	Diminuarea efectului hipotensiv al reserpinei. Accentuarea efectului hipersecretor gastric și ulcerigen	Fenilbutazona și corticosteroizii produc reținerea sodiului și apei și diminuarea reactivității mușchilor vasculari la hipotensive. Toate cele trei grupe de substanțe sînt ulcerigene

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 24 *(continuare)*

Substanţele	Medicamentele asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
	Noradrenalină	Posibilă creşterea efectului hipertensiv	Diminuarea rezervelor mediatorilor chimici face organele efectoare mai sensibile la acţiunea acestora.
	Propranolol	Efecte variabile, în general accentuarea hipotensiunii şi a acţiunii inhibitoare centrale	Propranololul poate scădea tensiunea arterială prin diminuarea debitului cardiac. Blocarea β-receptorilor adrenergici produce efecte inhibitoare centrale
	Digitalice	Posibilă apariţia de aritmii cardiace	Sinergism
	Chinidina	Posibilă apariţia de aritmii cardiace	Sinergism
	Guanetidină	Accentuarea hipotensiunii ortostatice şi bradicardiei. Posibilă apariţia de depresiuni psihice	Sinergism
Guanetidină	Narcotice	Posibilă accentuarea efectului hipotensiv pînă la colaps	Sinergism. Administrarea guanetidinei se va întrerupe cu cel puţin 2 săptămîni înainte de intervenţia chirurgicală
	Fenotiazine	Posibilă accentuarea efectului hipotensiv	Sinergism
	Etanol	Accentuarea hipotensiunii ortostatice	Sinergism
	Amfetamine	Posibilă diminuarea efectului hipotensiv al guanetidinei şi uneori chiar hipertensiune	Antagonism; amfetaminele au acţiune hipertensivă
	Metilfenidat	Posibilă diminuarea efectului hipotensiv al guanetidinei şi uneori chiar hipertensiune	Antagonism

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 24 *(continuare)*

Substanțele	Medicamentele asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
	Antidepresive triciclice	Posibilă antagonizarea efectului hipotensiv al guanetidinei sau hipertensiune	Antagonism
	IMAO	Modificări variabile a acțiunii guanetidinei	Guanetidina nu se va administra asociată sau în prima săptămînă după întreruperea IMAO
	Noradrenalina	Accentuarea efectului hipertensiv al noradrenalinei	Diminuarea rezervelor mediatorilor chimici face organele efectoare mai sensibile la acțiunea acestora. Guanetidina nu se administrează la bolnavi cu feocromocitom
	Efedrină	Posibilă diminuarea efectului hipotensiv al guanetidinei	Efedrina are acțiune hipertensivă (antagonism)
	Cardiotonice digitalice	Accentuarea efectului bradicardizant	Sinergism
	Alcaloizi din Rauwolfia	Posibilă accentuarea hipotensiunii ortostatice, bradicardiei, depresiunii psihice	Sinergism
	Vasopresoare	Posibilă creșterea incidenței aritmiilor cardiace	Sinergism
Hidralazina	Adrenalina	Diminuarea efectului hipertensiv al adrenalinei	Antagonism
Metildopa	Antidepresive triciclice	Diminuarea efectului hipotensiv	Antagonism
	Amfetamina	Diminuarea efectului hipotensiv	Antagonism; amfetamina are efect hipertensiv
	IMAO	Posibilă apariția de cefalee și hipertensiune	
	Noradrenalină	Accentuarea efectului presor al noradrenalinei	Diminuarea mediatorilor chimici face organele efectoare mai sensibile la acțiunea acestora

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 24 *(continuare)*

Substanţele	Medicamentele asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
	Saluretice	Accentuarea efectului hipotensiv. Diminuarea edemelor şi creşterii ponderale produse de metildopa	Potenţare; salureticele au efect hipotensiv propriu. Antagonism în privinţa efectelor asupra excreţiei apei şi electroliţilor

Alte interacţiuni ale medicamentelor hipotensive sau vasodilatatoare sînt indicate în tabele şi în alte capitole ale lucrării.

TABELUL 25

Interacţiunile medicamentelor vasodilatatoare

Substanţele	Medicamentele asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
Nitriţi	Etanol	Accentuarea efectului hipotensiv al nitriţilor	Sinergism
	Noradrenalina	Diminuarea efectelor nitriţilor	Antagonism
	Hipotensive	Posibilă apariţia unui efect hipotensiv grav	Potenţare
Prenilamina	Hipotensive	Accentuarea efectului hipotensiv	Prenilamina are acţiune proprie hipotensivă prin efect vasodilatator musculotrop şi β-adrenolitic
Dipiridamol	Digitalice	Dipiridamolul ar accentua efectele digitalicelor	—

3.8. Asocieri ale substanţelor anticoagulante

Substanţele anticoagulante întîrzie sau împiedică coagularea sîngelui. În practica medicală se utilizează: 1. substanţe anticoagulante naturale, de origine animală (heparina, hirudina) sau vegetală (bishidroxicumarina); 2. anticoagulante de sinteză, derivaţi asemănători heparinei (heparinoizi: paritol, sulfat de dextran), derivaţi de cumarină (bishidroxicumarina, acenocumarol, etilbiscumacetat, warfarina) şi de indandionă (fenindiona etc.). În mod curent se prescriu heparina

Scanned with OKEN Scanner

și anticoagulantele de sinteză, derivate de cumarină și de indandionă, ultimele două grupe acționînd prin inhibarea sintezei protrombinei, prin efect competitiv cu vitamina K, față de care se comportă ca antimetaboliți.

Interacțiunea diferitelor substanțe cu anticoagulantele de sinteză se întîlnește frecvent și constă în patru mecanisme diferite de acțiune: a) stimulare enzimatică, b) inhibiția enzimatică, c) influențarea legării de proteinele plasmatice, d) acțiunea hipoprotrombinizantă proprie, sinergică cu anticoagulantele propriu-zise.

a) Se știe că enzimele microzomale hepatice intervin în metabolizarea unui mare număr de medicamente, prin reacții biochimice variate: hidroxilare, N-dealkilare, deaminare etc., aceste enzime putînd fi stimulate sau inhibate de unele medicamente. Fenobarbitalul, de exemplu, care produce stimularea enzimelor oxidative microzomale, determină proliferarea suprafeței reticulului endoplasmic, efect evidențiabil la microscopul electronic. Toate substanțele care produc inducție enzimatică antagonizează acțiunea anticoagulantelor de sinteză, în acest mod acționînd barbituricele (Robinson și Mc.Donald, 1966; Cucinell și colab., 1965), cloralul hidrat (Cucinell și colab., 1966), glutetimida (Van Dam și colab., 1966), griseofulvina (Cullen și Calalano, 1967). Haloperidolul influențează efectul fenindione (Oakley și Lautch, 1963).

Asocierea barbituricelor cu anticoagulantele de sinteză a reținut atenția mai multor cercetători. Antlitz si colab. (1968) au cercetat efectul warfarinei și fenprocumonului singure și asociate cu butabarbital, asupra coagulabilității sîngelui la bolnavi, timp de 8 săptămîni și au constatat că, față de martori, bolnavii care au primit și butabarbital au avut timpul de protrombină mai mic cu aproximativ 30% (16—17 secunde, față de 22—24 secunde la martori). Aceste rezultate confirmă alte constatări asemănătoare și se explică prin acțiunea barbituricelor de a stimula metabolizarea derivaților cumarinici de către enzimele microzomale hepatice.

Mac.Donald (1969) a administrat fenobarbital și glutetimidă la 10 voluntari (bărbați), seara, timp de 3 săptămîni, în asociere cu warfarina, constatînd că cele două substanțe scad nivelul plasmatic al warfarinei și reduc semiviața acesteia cu 50%.

Dayton și colab. (1961) au arătat că administrarea fenobarbitalului la persoane care primesc simultan dicumarol produce scăderea concentrației sanguine a substanței anticoagulante, cu diminuarea timpului de protrombină.

Fenomenul descris la om a fost verificat și experimental, la animale. Semiviața plasmatică a warfarinei la cîine este diminuată de glutetimidă, amobarbital, secobarbital și meprobamat, ceea ce denotă că în astfel de asocieri sînt necesare doze mai mari de warfarină pentru menținerea unui anumit nivel al coagulării sîngelui (Hunninghake și Azarnoff, 1968).

În schimb, timpul de înjumătățire al warfarinei este prelungit de clofibrat, care poate precipita apariția unei hemoragii în cazul asocierii cu doze adecvate de anticoagulant.

Tratamentul șobolanilor cu fenobarbital, clordan sau DDT stimulează activitatea enzimelor hepatice care hidroxilează warfarina în pozițiile 6, 7 și 8, toxicitatea warfarinei la aceste animale fiind diminuată. Această acțiune

Scanned with OKEN Scanner

a fenobarbitalului explică scăderea efectului anticoagulant al warfarinei observată la om (Ikeda şi colab., 1968).

Interacţiunea dintre substanţele menţionate este importantă, întrucît, pe de o parte, prin asociere este diminuat efectul anticoagulantelor, iar pe de altă parte, dacă asocierea este administrată mai mult timp, printr-o dozare adecvată se poate ajunge la un nivel terapeutic al protrombinei. Adesea, la asocierea cumarinicelor cu fenobarbital trebuie dublată doza de anticoagulant pentru a obţine efectul optim asupra timpului de protrombină. Dacă, în aceste condiţii se întrerupe administrarea inductorului enzimatic sau acesta este administrat discontinuu, metabolizarea anticoagulantului nu se va mai face la fel de repede şi va rezulta o supradozare a acestuia, cu acţiune hipoprotombinizantă mai intensă şi cu creşterea riscului de hemoragie gravă, uneori cu urmări fatale. Mac Donald şi Robinson (citaţi de Prescot, 1969), au cercetat 67 de accidente hemoragice la pacienţi cu tratament anticoagulant şi au găsit că la 14 dintre aceştia (din care 2 cazuri letale) era implicată o inducţie enzimatică.

b) Ca exemplu de inhibiţie enzimatică ce interferează cu efectul anticoagulantelor este cunoscută asocierea acestora cu feniramidol, care este un derivat de feniletilaminopiridină, substanţă cu acţiune miorelaxantă şi analgezică. La bolnavi trataţi cu anticoagulante, la care se ajunge la un nivel scăzut, terapeutic, al protrombinei, adăugarea de feniramidol poate accentua hipotrombinemia, cu apariţia de accidente hemoragice (Carter, 1965).

Prin asocierea derivaţilor cumarinici cu disulfiramul pot apărea complicaţii hemoragice grave, probabil datorită inhibiţiei metabolizării anticoagulantelor.

La rîndul lor, derivaţii de cumarină inhibă enzimele microzomale care metabolizează fenitoina, asocierea celor două tipuri de substanţe mărind semiviaţa fenitoinei de la 6 la 36 de ore şi nivelul său sanguin cu 126%, accentuînd toxicitatea acestui anticonvulsivant. Evitarea efectelor neplăcute este posibilă prin schimbarea derivaţilor de cumarină cu cei de indandionă sau prin reducerea dozei de fenitoină la 2/3.

c) Interacţiunea privind legarea medicamentelor de proteinele plasmatice este foarte importantă în cazul anticoagulantelor de sinteză. Astfel, derivaţii cumarinici sînt deplasaţi de medicamentele cu caracter acid (fenilbutazona, indometacina, salicilaţii) Fox, 1964; Hoffbrand şi Kininmouth, 1967, Brodie, 1965), acestea accentuînd efectul anticoagulant.

O'Reilly şi Aggeler (1968) au tratat bolnavi cu fenilbutazonă (200 mg de 3 ori pe zi) timp de 4 zile, după care au administrat o doză de warfarină (1,5 mg/kilocorp, oral), continuînd administrarea fenilbutazonei încă 4 zile. La aceleaşi persoane, autorii administraseră anterior warfarină (aceeaşi doză), urmărind timp de 5—6 zile concentraţia plasmatică a substanţei şi timpul de protrombină, şi au efectuat, aceleaşi determinări şi în perioada administrării asociaţiei celor două substanţe.

Autorii au constatat că timpul de protrombină este crescut în urma asocierii warfarinei cu fenilbutazona (de la 54,7 la 101,5 secunde). Cu toate acestea, concentraţia plasmatică şi semiviaţa biologică a warfarinei sînt scăzute de fenilbutazonă (de la 233,2 la 163,7 unităţi şi respectiv de la 64,2 la 34,8 ore).

Fenilbutazona deplasează warfarina din legătura sa cu proteinele plasmatice, efect ce are ca urmare metabolizarea mai rapidă a warfarinei şi prezenţa

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 26

Interacțiunile medicamentelor anticoagulante

Substanțele	Medicamentele asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
Derivați de cumarină	Medicamente hipnotice (barbiturice, cloral hidrat, glutetimida), etclorvinol	Diminuarea efectului anticoagulant	Activarea enzimelor care metabolizează anticoagulantele
	Medicamente narcotice	Accentuarea efectului anticoagulant	—
	Alcool	Modificarea efectului anticoagulant, dar sensul nu poate fi prevăzut	—
	Meprobamat	Diminuarea efectului anticoagulant	Activarea enzimelor care metabolizează anticoagulantele
	Clordiazepoxid Diazepam	Modificări variabile ale efectului anticoagulant; frecvent diminuare	—
	Fenitoină	Accentuarea acțiunii anticonvulsivante și a efectelor adverse ale fenitoinei; accentuarea efectului anticoagulant	Inhibiția enzimelor care metabolizează fenitoina și creșterea nivelului plasmatic al acesteia; deplasarea anticoagulantelor de pe proteinele plasmatice
	Chinidina	Accentuarea acțiunii anticoagulante	Sinergism
	Derivați xantici	Doze mari de xantine pot modifica efectul anticoagulant	—
	Metilfenidat	Accentuarea efectului anticoagulant	Inhibiția metabolizării anticoagulantelor
	Paracetamol	Accentuarea efectului anticoagulant	Inhibiția metabolizării
	Antiinflamatoare (fenilbutazonă, oxifenbutazonă, indometacin, salicilați)	Accentuarea efectului anticoagulant, creșterea riscului de hemoragie	Deplasarea anticoagulantelor de pe proteinele plasmatice, cu creșterea fracțiunii libere
	Medicamente antiacide	Diminuarea efectului anticoagulant	Doze mari de antiacide scad absorbția coagulantelor

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 26 *(continuare)*

Substanțele	Medicamentele asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
	Antihistaminice	Diminuarea efectului anticoagulant	Inducție enzimatică
	Colestiramină	Diminuarea efectului anticoagulant	Inhibiția sau întîrzierea absorbției. Diminuarea absorbției vit. K. Anticoagulantele se vor administra cu cel puțin o oră înaintea colestiraminei
	Corticosteroizi ACTH	Pot modifica efectul anticoagulant	—
	Tolbutamida Clorpropamida	Accentuarea efectului hipoglicemiant	Inhibiția metabolizării și clorpropamidei
Propiltiouracil	Propiltiouracil	Accentuarea efectului anticoagulant	—
	Sulfamide cu acțiune de lungă durată	Accentuarea acțiunii antibacteriene și a efectelor adverse	Deplasarea sulfamidelor de pe proteinele plasmatice
	Griseofulvina	Diminuarea efectului anticoagulant	Inducția enzimelor care metabolizează anticoagulantele
	Hipocolesterolemiante	Accentuarea efectului anticoagulant	Sinergism
	Tripsina și chimotripsina	Pot modifica efectul anticoagulant	—
	Papaina	Asocierea este contraindicată	—
	Disulfiram	Accentuarea efectului anticoagulant	—
Derivați de cumarină sau de indandionă	Antibiotice cu spectru larg	Accentuarea efectului anticoagulant	Diminuarea sintezei vitaminei K în intestin
	Glutetimidă	Diminuarea efectului anticoagulant	—
	Clofibrat	Accentuarea efectului anticoagulant	Potențare. Este necesară reducerea dozei anticoagulantelor la 1/3 sau 1/2

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 26 *(continuare)*

Substanţele	Medicamentele asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
	Heparină	Accentuarea efectului anticoagulant	Potenţare
	Dextrotinoxină	Accentuarea efectului anticoagulant	Creşterea afinităţii pentru receptori. Iniţial doza de anticoagulant trebuie redusă la 1/3, apoi reglată după necesităţi
	Medicamente anabolizante	Accentuarea efectului anticoagulant	Potenţare
	Progestative de sinteză	Diminuarea efectului anticoagulant	Antagonism
	Feniramidol	Accentuarea efectului anticoagulant	Inhibarea enzimelor care metabolizează anticoagulantele
	Chinidina Chinina	Accentuarea efectului anticoagulant	Deprimarea formării protrombinei în ficat
	Salicilaţi	Accentuarea efectului anticoagulant	Deprimarea formării protrombinei la doze mai mari de 1 g/zi de salicilaţi
	Sulfamide	Accentuarea efectului anticoagulant	Deplasarea anticoagulantelor de pe proteinele plasmatice şi (mai puţin) interferenţa cu sinteza intestinală a vitaminei K
	Vitamina K	Diminuarea efectului anticoagulant	Antagonism competitiv în procesul de sinteză a protrombinei în ficat
Derivaţi de indandionă	Haloperidol	Diminuarea efectului anticoagulant	Stimularea enzimelor care metabolizează anticoagulantele
	IMAO	Accentuarea efectului anticoagulant	—
Heparina	Polimixina B	Incompatibile în soluţii i.v.	—

Scanned with OKEN Scanner

anticoagulantului sub formă liberă la locul de acţiune hepatic (forma liberă a medicamentului este cea mai activă dar şi cea metabolizabilă).

Eisen (1964), a arătat, de asemenea, că fenilbutazona prelungeşte timpul de protrombină la bolnavi care au primit concomitent cumadină. Suprimarea fenilbutazonei este urmată de revenirea timpului de protrombină la valori corespunzătoare efectului cumadinei singure. Tanderilul măreşte, de asemenea, efectele cumadinei.

La rîndul lor, cumarinele deplasează substanţe al căror caracter acid este mai slab decît al lor, cum sînt, de exemplu, sulfamidele (Anton, 1968). Dacă este vorba de sulfamide care sînt metabolizate sau excretate relativ lent, asocierea cu derivaţi cumarinici determină creşterea fracţiunii nelegate a substanţelor antibacteriene, urmată de mărirea proporţiei de substanţe care difuzează în ţesuturi (muşchi, creier, alte organe) şi deci de accentuarea efectului bacteriostatic. Ţinînd seama de acest mecanism, trebuie avută în vedere şi accentuarea efectelor toxice ale sulfamidelor.

Holcenberg şi colab. (1969) au arătat că, la voluntari sănătoşi, doza de 3 g de ciclamat pe zi nu modifică timpul de protrombină după tratament cu warfarină, în comparaţie cu martori care primesc zahăr. Aceste rezultate sînt diferite de cele observate experimental. Astfel, *in vitro,* warfarina este deplasată de ciclamat, în timp ce *in vivo,* la animale de laborator, efectele warfarinei sînt potenţate prin această asociere.

d) Medicamentele care acţionează la nivelul celulei hepatice, avînd structură chimică şi acţiuni farmacodinamice principale diferite de ale anticoagulantelor de sinteză, dar diminuînd sinteza protrombinei, pot realiza efecte sinergice cu antivitaminele K, accentuînd acţiunea anticoagulantă, putînd cita în această grupă, în primul rînd, derivaţii de acid salicilic (salicilatul de sodiu, ac. acetilsalicilic). Nivelul protrombinei poate scădea cu 10—60% sub valorile normale la bolnavi cu reumatism poliarticular acut la care tratamentul salicilic realizează o salicilemie de 35 mg/100 ml (Di Palma, 1965). Acest efect nu a fost confirmat de toţi autorii care au studiat fenomenul.

O situaţie asemănătoare există pentru chinidină. La 3 bolnavi trataţi mai mult timp cu warfarină, asocierea de chinidină a determinat, în 6—10 zile, accentuarea hipoprotrombinemiei şi apariţia de hemoragii (Koch-Weser, 1968). Se ştie că atît chinidina, cît şi chinina pot diminua activitatea complexului protrombinic la persoane normale, substanţele acţionînd sinergic cu warfarina.

Pe de altă parte, Jones (1969) a comunicat cazul a 10 bolnavi care au primit timp îndelungat warfarină şi chinidină, scoţînd în evidenţă faptul că în timpul asocierii, cît şi după întreruperea chinidinei, nu a înregistrat modificări în activitatea protrombinei şi nici complicaţii hemoragice.

e) În cazul anticoagulantelor trebuie cunoscute şi alte situaţii particulare datorite asocierii cu unele medicamente, în care intervin mecanisme diferite de cele descrise, unele nefiind cunoscute exact.

Astfel, se ştie că aproape toată cantitatea de vitamină K necesară nevoilor organismului este de origine endogenă, rezultînd din activitatea metabolică a bacteriilor intestinale. În timpul administrării antibioticelor cu spectru larg de acţiune putînd apărea adesea tulburări în dezvoltarea florei intestinale saprofite, se poate constata diminuarea cantităţii de vitamină K produsă şi

Scanned with OKEN Scanner

absorbită din intestin. Evident, în aceste circumstanţe, acţiunea substanţelor anticoagulante, care au efect de antimetaboliţi ai vitaminei K la nivelul ficatului, este potenţată, efecte asemănătoare fiind observate la persoane care au primit mult timp ulei de parafină, care diminuează absorbţia intestinală a vitaminei K.

A fost descrisă accentuarea efectelor anticoagulantelor sintetice prin asociere cu clofibratul, d-tiroxina, propiltiouracil, substanţe anabolizante (Schrogie şi Solomon, 1967).

Pyorala şi colab. (1968) au administrat warfarină (0,7 mg/kilocorp) intravenos la 6 adulţi sănătoşi şi la un adult cu insuficientă coronariană şi hiperlipidemie, determinînd apoi la diferite perioade, pînă la 144 de ore, warfarinemia, timpul de protrombină şi alţi factori ai coagulării. După 6 zile a administrat etilclorofenoxiizobutirat (clofibrat) în doze de 500 mg de 4 ori pe zi, timp de 20 de zile. În ziua a 14-a a repetat doza de warfarină. Analizele efectuate au arătat potenţarea efectului anticoagulant al warfarinei, fără influenţarea timpului de înjumătăţire, efect ce nu pare a avea relaţii cu modificările colesterolului şi trigliceridelor serice. Necunoscîndu-se exact mecanismul acestor potenţări, pentru evitarea efectelor neplăcute s-a recomandat reducerea dozelor de anticoagulante la 1/3—1/2 în cazul unor astfel de asocieri.

Dintre analgezice-antipiretice a fost studiat efectul paracetamolului asupra acţiunii anticoagulantelor. Antlitz şi colab. (1968) au lucrat pe 112 persoane împărţite în 4 grupe, care au fost tratate cu: anticoagulante, anticoagulante cu paracetamol (650 mg de 4 ori pe zi); anticoagulante cu placebo; anticoagulante cu paracetamol alternînd cu placebo, constatînd la persoanele care au primit asociaţia anticoagulante-paracetamol o creştere semnificativă statistic a timpului de protrombină.

Bun-Hoi şi colab. (1969) au tratat şobolani masculi cu diferite diuretice (clorotiazida, furosemida, clortalidon şi fanuran) în doze de 50—125 mg/kilocorp/zi oral, timp de 3 zile. În ziua a treia au adăugat antimetaboliţi ai vitaminei K (cumadin 100 mg/kilocorp oral sau tromexan 250 mg/kilocorp/ /oral), determinînd, după 24 de ore, timpul de protrombină. Autorii au constatat că, clorotiazida şi clortalidona (Hygroton) potenţează intens efectul anticoagulant al cumadinei şi mai puţin pe cel al tromexanului. Furosemida inhibă efectul ambelor anticoagulante, în timp ce famurona (antagonist al aldosterolului) nu are efect. Autorii menţionează că acţiunea de potenţare a anticoagulantelor nu este totdeauna corelată cu efectul diuretic, intensitatea efectelor observate asupra coagulării sîngelui nefiind paralelă cu acţiunea diuretică.

Ca o ultimă interacţiune a anticoagulantelor de sinteză menţionăm că metilfenidatul scade viteza cu care dispare din ser etilbiscumacetatul (Garreltson şi colab., 1969).

Interacţiunea heparinei cu alte medicamente apare rar şi este de mică importanţă practică în ceea ce priveşte efectul anticoagulant. Aceasta se explică prin faptul că durata acţiunii heparinei este scurtă (2—4 ore, în funcţie de doză), substanţa fiind distrusă repede de heparinază şi eliminată rapid pe cale renală. Două fenomene, semnalate în literatură, dar neanalizate mai profund, ar putea avea o oarecare importanţă practică. Primul se referă la faptul că acţiunea antiheparinică a sîngelui uman este crescută prin administrarea a 1 mg

Scanned with OKEN Scanner

reserpină, efectul datorîndu-se eliberării din trombocite a unui substanţe naturale (Vavrik M., 1965).

Al doilea constă în împiedicarea efectului heparinei de activare a lipoproteinlipazei — la şobolan — prin reserpină (A. Dury, 1961).

Substanţe fibrinolitice. Substanţele fibrinolitice favorizează depolimerizarea fibrinei. Se ştie că în mod normal un film de fibrină tapetează suprafaţa endoteliilor vasculare. Procesul fibrinoplastic şi cel fibrinolitic se desfăşoară continuu, latent, pe suprafaţa internă a vaselor sanguine, fibrinoliza avînd etape asemănătoare cu procesul de coagulare şi putînd fi activată prin administrarea unor produse naturale (streptokinaza, urokinaza) sau prin unele medicamente (acidul nicotinic şi derivaţi). Se poate spune că în acest domeniu, extrem de important pentru patologie, terapeutica este încă limitată. În ceea ce priveşte asocierile, considerăm util a cita lucrarea lui Fearnley şi colab. (1969), care au studiat efectul fenforminei (feniletilbiguanidinei, antidiabetic oral) asociată cu etilestrenol (Durabolin, steroid anabolizant) asupra activităţii fibrinolitice, produselor de degradare ale fibrinei şi fibrinogenului plasmatic la 10 bolnavi cu boli vasculare oclusive, 6 cu artrită reumatică şi 2 oameni normali. În toate cazurile, autorii au observat creşterea produselor de degradare a fibrinei mult peste nivelul dinaintea tratamentului. Asocierea creşte activitatea fibrinolitică *in vivo*. Pe baza acestor observaţii, autorul consideră că asocierea merită atenţie în ansamblul măsurilor profilactice la bolnavii care supravieţuiesc ocluziilor vasculare şi după intervenţii de chirurgie vasculară.

3.9. Asocieri ale substanţelor diuretice

Diureticele sînt substanţe care măresc eliminarea prin urină a ionilor principali din lichidul extracelular, antrenînd secundar excreţia de apă în cantitate corespunzătoare osmotic. Diureticele au structuri chimice diferite şi acţionează prin mecanisme multiple. În general, mărirea diurezei poate fi realizată prin substanţe care acţionează asupra rinichiului (diuretice renale) sau la distanţă (diuretice extrarenale), producînd în mod secundar excreţia unei cantităţi mărite de urină. La nivelul rinichiului, volumul urinii poate fi mărit prin modificare mecanismelor fiziologice care intervin în procesul de formare a urinii şi anume, prin creşterea filtrării glomerulare, prin scăderea reabsorbţiei tubulare sau prin modificarea ambelor mecanisme.

Clasificarea diureticelor se face folosind diferite criterii: structura chimică, tipuri de diureză, aplicaţii terapeutice. După mecanisme de acţiune, substanţele care pot influenţa debitul urinar se clasifică în următoarele grupe:

I. *Substanţe care măresc filtrarea sodiului, clorului sau ambilor ioni:* tonice cardiace, vasodilatatoare ale arteriolelor glomerulare aferente (teofilina); acidifiante (clorura de amoniu, clorura de calciu).

II. *Substanţe care împiedică reabsorbţia sodiului, clorului sau ambilor ioni:* inhibitoare ale mecanismelor de transport tubular al sodiului (diuretice mercuriale, benzotiadiazine, furosemida, pirimidine, xantine, acid etacrinic);

Scanned with OKEN Scanner

inhibitoare ale anhidrazei carbonice (acetazolamida); antagoniste ale aldosteronului (spirolactonele); substanţe care măresc presiunea osmotică a urinii tubulare (uree, manitol); săruri de potasiu.

În ceea ce priveşte diureticele mercuriale, ele scad capacitatea de reabsorbţie a tubilor renali, blocînd sistemele enzimatice care furnizează energie pentru transportul electroliţilor, mai ales succindehidrogenaza. Mercurialele se fixează pe grupările sulfhidril ale enzimei, grupări indispensabile pentru acţiunea fiziologică enzimatică, acţiunea datorindu-se afinităţii mercurului pentru gruparea tiol, putînd fi diminuată sau inhibată de substanţe care conţin grupări sulfhidrilice (dimercaptopropanol, metionină, cisteină). De aceea, în timpul administrării diureticelor mercuriale se vor evita astfel de substanţe.

Diureticele mercuriale inhibă îndeosebi mecanismul tubular de reabsorbţie a ionilor de sodiu, care este eliminat împreună cu un echivalent electric de ioni de clor şi un echivalent osmotic de apă. În urina definitivă, clorul este eliminat totuşi în cantităţi mai mari decît sodiul, deoarece o parte din excesul de sodiu din urina primitivă este reabsorbit în tubul contort distal, ca urmare a schimbului cu ionii de potasiu şi de hidrogen. În consecinţă, după diuretice mercuriale urina este acidă, administrarea lor repetată putînd duce la alcaloză prin hipocloremie, stadiu în care diureticele mercuriale devin inactive. Pentru restabilirea eficacităţii lor este necesară administrarea de săruri acidifiante (clorură de amoniu, clorură de calciu), acid clorhidric sau respectarea unei pauze pentru restabilirea spontană a echilibrului electrolitic şi acido-bazic.

Pentru potenţarea efectelor diureticelor mercuriale se poate recurge la asocierea cu inhibitoare ale anhidrazei carbonice (ederen), care produc alte modificări electrolitice, compensînd pe cele ale mercurialelor. De asemenea, mercurialele se pot asocia cu aminofilină administrată i.v., la 1—2 ore după mercurial.

Derivaţii de benzotiadiazină mai au şi alte efecte în afară de cel diuretic şi hipotensiv, ei putînd produce hipokaliemie, hiperuricemie, hiperazotemie (mai ales la cirotici), hiperglicemie. Cunoscînd aceste efecte, trebuie să urmărim eventualele asocieri care l-ar putea agrava. Astfel, ştiut fiind că la o parte din bolnavii hipertensivi apare relativ frecvent hiperuricemie şi cunoscînd faptul că şi diureticele tiazidice au tendinţa de a produce hiperuricemie, la unii din bolnavii trataţi pot rezulta uneori valori ridicate ale acidului uric în sînge. Pornind de la aceste date, Dawson (1968) a asociat la hipertensivi cu hiperuricemie, clorotiazida (0,5 g) cu probenecid (0,25 şi 0,5 g), constatînd că prin această asociere, hiperuricemia scade la valorile iniţiale (la 13 bolnavi) sau sub aceste valori (la 18 bolnavi).

În tratamentul hipertensiuni, asocierea reserpinei cu politiazid (derivat de benzotiadiazină) este urmată de apariţia poliuriei, care se menţine şi după întreruperea tratamentului. În primele zile ale administrării asociaţiei menţionate catecolaminele cresc de 1—2 ori faţă de nivelul normal, apoi scad la niveluri inferioare celor iniţiale. La două zile după întreruperea administrării, nivelul catecolaminelor creşte (Cuny, 1967).

Cazurile de edeme care nu răspund la un singur diuretie se tratează prin diverse asocieri. Prin asocierea acidului etacrinic cu spirolactone, Varay şi colab. (1967) au obţinut un efect diuretic intens asupra retenţiei apoase la

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 27

Interacţiunile medicamentelor diuretice

Substanţele	Medicamentele asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
Diuretice mercuriale	Clorură de amoniu	Menţinerea efectului diuretic	Alcaloza hipocloremică produsă de diureticele mercuriale limitează efectul diuretic al acestora; clorura de amoniu restabileşte concentraţia clorului şi efectul mercurialelor
	Substanţe cu gurpări sulfhidril (metionină, cistină)	Diminuarea efectului diuretic	Antagonism, restabilind grupările sulfhidril libere ale succindehidrogenazei blocate de mercuriale
	Inhibitoare ale anhidrazei carbonice (ederen)	Accentuarea efectului diuretic	Inhibitoarele anhidrazei carbonice produc efecte inverse asupra echilibrului electrolitic
Salidiuretice (benzotiadiazine, furosemida, ac. etacrinic)	Alcool	Accentuarea hipotensiunii ortostatice	Potenţare
	Barbiturice	Accentuarea hipotensiunii ortostatice	Potenţare
	IMAO	Posibilă accentuarea efectului hipotensiv	Potenţare
	Noradrenalina	Diminuarea efectului hipotensiv al noradrenalinei	Antagonism
	Tubocurarina	Accentuarea efectului curarizant	Salureticele produc excreţia crescută a potasiului, ion important pentru transmiterea influxului nervos la placa motorie
	Glicozizi digitalici	Creşterea efectului toxic cardiac al digitalicelor	Salureticele produc hipokaliemie, mărind astfel excitabilitatea miocardului
	Hipotensive	Accentuarea efectului hipotensiv	Salureticele au efect hipotensiv propriu

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 27 *(continuare)*

Substanţele	Medicamentele asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
	Săruri de potasiu	Posibilă apariţia de ulcere intestinale după administrarea comprimatelor de săruri de potasiu	—
	Clorură de amoniu	Posibilă apariţia de fenomene toxice datorite hiperamoniemiei, la administrarea clorurii de amoniu pentru corectarea alcalozei hipocloremice la bolnavi cu insuficienţă hepatică	Sinergism; salureticele pot produce şi singure creşterea amoniemiei, mai ales la persoane cu insuficienţă hepatică
	Spironolactone	Diminuarea efectului hipokaliemiant şi creşterea efectului diuretic al medicamentelor saluretice	Spirolactonele şi triamterenul produc diminuarea excreţiei renale a potasiului
	Uricozurice	Diminuarea efectului uricozuric	Saluretícele diminuează excreţia renală a ac. uric Este necesară mărirea dozelor de uricozurice
	Hipoglicemiante	Diminuarea efectului hipoglicemiant	Saluretícele benzotiadiazinice pot produce hiperglicemie. Este necesară mărirea dozelor de hipoglicemiante
	Corticosteroizi ACTH	Accentuarea efectului hipokaliemiant	Sinergism
Spironolactone Triamteren	Hipotensive	Accentuarea efectului hipotensiv	Sinergism
	Saluretice	Diminuarea efectului hipokaliemiant şi creşterea efectului diuretic al saluretícelor	Spironolactonele şi triamterenul diminuează excreţia renală a potasiului

Scanned with OKEN Scanner

cirotici, la care au înregistrat diminuarea greutăţii corporale cu 10 kg în 6 zile. Autorii recomandă schema următoare: trei zile spirolactone (400 mg/zi) şi clorură de potasiu (4 g/zi), în perfuzie sau *per os*, apoi cinci zile acid etacrinic (50 mg/zi), menţinînd clorura de potasiu şi spirolactonele. Apoi o pauză de 5—7 zile. Cu această schemă, autorii nu au observat intoleranţă, dezechilibru electrolitic sau acidobazic, ci faptul că, după introducerea ac. etacrinic, diureza creşte imediat, atingînd 3—4 litri şi se menţine în tot timpul administrării. Această diureză reapare adesea la o a doua serie de tratament. Absenţa răspunsului indică un prognostic rău. Alteori poliuria se menţine după prima administrare.

Printre efectele particulare ale spirolactonelor trebuie subliniat cel de reţinere a ionilor de potasiu, datorit faptului că substanţele acţionează ca antagonişti ai aldosteronului. Or, se ştie că funcţiile fiziologice ale aldosteronului constau în diminuarea excreţiei sodiului, prin creşterea reabsorbţiei tubulare şi creşterea excreţiei potasiului şi ionilor de hidrogen, prin facilitarea schimbului Na^+—K^+. Dacă, simultan cu spirolactonele, se administrează săruri de potasiu, poate apărea hiperkalienie, efect care persistă cîteva zile după întreruperea administrării antagoniştilor aldosteronului.

Printre substanţele care inhibă mai mult sau mai puţin efectul diureticelor, acţionînd prin mecanisme diferite, menţionăm fenilbutazona şi corticosteroizii De asemenea, guanoxanul, substanţă α-adrenolitică, administrată la şobolan, produce o scădere a diurezei la valori corespunzătoare cu 50—75% din cifrele normale. Politiazidul (derivat de henzotiadiazină) în aceleaşi condiţii măreşte diureza cu 150% faţă de martori. Asocierea celor două substanţe este urmată de scăderea diurezei, politiazidul neputînd înlătura acţiunea antidiuretică a guanoxanului. În timpul administrării asocierii respective se mai observă somnolenţă cu scăderea motilităţii precum şi creşterea tranzitului intestinal cu scaune diareice (Cuny, 1967).

Printre medicamentele cu acţiune la nivelul rinichiului sînt cunoscute cele care influenţează transportul tubular al unor substanţe organice. În terapeutică se utilizează, pentru acţiune uricozurică, fenilbutazona, probenecidul, salicilaţii. Mecanismele acţiunii acestor substanţe au fost discutate în alte capitole ale lucrării, în tabelul 28 indicînd interacţiunile mai importante.

3.10. Asocieri ale substanţelor care influenţează motilitatea uterină

Musculatura netedă a uterului are toate proprietăţile acestui tip de ţesut, dar şi unele particularităţi care o deosebesc de alţi muşchi netezi. Contracţiile spontane ale miometrului pot fi accentuate prin stimularea fibrelor simpatice şi parasimpatice aferente, dar ele se menţin practic nemodificate după denervarea completă a organului.

Acţiunea farmacodinamică a diferitelor substanţe asupra miometrului este în funcţie de specie, maturitatea animalului, faza din ciclul ovarian, existenţa

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 28

Interacțiunile medicamentelor uricozurice

Substanțele	Medicamentele asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
Uricozurice (în general)	Saluretice	Diminuarea acțiunii uricozuricelor	Salureticele diminuează excreția renală a ac. uric
Probenecid	Salicilați	Diminuarea efectului uricozuric al probenecidului	Antagonism
	Indometacin	Probenecidul interferează cu excreția renală a indometacinei. Acțiunea uricozurică a probenecidului nu este blocată	Antagonism
	Sulfoniluree	Accentuarea efectului hipoglicemiant	Diminuarea eliminării
	Alcalinizante ale urinii	Diminuarea incidenței calculilor uratici	Uraţii sînt puțin solubili în mediu acid
	Peniciline	Accentuarea efectelor pericilinelor	Diminuarea excreției tubulare a penicilinelor
	Eritromicină	Diminuarea efectului eritromicinei	Inhibiția reabsorbției tubulare a eritromicinei (experimental).
	Sulfamide antibacteriene	Accentuarea efectelor sulfamidelor	Creșterea nivelului plasmatic al sulfamidelor
	Ac. p-amino-salicilic (PAS)	Accentuarea efectelor PAS	Diminuarea excreției urinare și creșterea nivelului plasmatic al PAS

sarcinii. Hormonii sexuali feminini influențează puternic, atît motilitatea spontană a miometrului, cît și sensibilitatea lui față de diferite substanțe. Principalele substanțe care stimulează motilitatea uterină (numită ocitocice), importante pentru terapeutică sînt ocitocina și ergometrina, mai puțin chinina. Substanțele cu acțiune asupra SNV, histamina, ionii de bariu etc., sînt importante mai ales din punct de vedere experimental.

În terapeutică se utilizează și substanțe care diminuează motilitatea miometrului. Antispasticele au efecte moderate asupra uterului, acțiune mai

Scanned with OKEN Scanner

intensă obţinîndu-se sulfatul de magneziu administrat intravenos, acidul nicotinic sau tolazolina.

Ocitocina (preparatul Oxiton) poate stimula musculatura netedă vasculară, producînd hipertensiune, efectul fiind potenţat prin asociere cu vasopresoare, dar existînd în acelaşi timp şi riscul apariţiei unor accidente. Pro-

TABELUL 29

Interacţiunile medicamentelor ocitocice

Substanţele	Medicamentele asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
Ocitocice (în general)	Vasopresoare	Posibilă apariţia unei hipertensiuni grave	Sinergism
Ocitocina	Sparteina	Posibilă apariţia unei contracturi tetanice uterine (între administrarea sparteinei şi ocitocinei trebuie să treacă cîteva ore)	Sinergism
	Ciclopropan	Posibilă apariţia de aritmii cardiace	Sensibilizarea miocardului
	Digitalice Chinidină ß-adrenolitice	Posibilă apariţia de bloc atrioventricular	Potenţare

dusul natural determină rareori apariţia unor aritmii cardiace şi mai ales dacă este asociat cu ciclopropan. Experimental, preparatele de hipofiză posterioară, care conţin ocitocină, modifică traseele electrocardiografice, producînd prelungirea conducerii atrioventriculare şi bloc cardiac. Acest efect este potenţat prin asocierea cu digitalice, chinidină, β-adrenolitice.

Ocitocina, administrată singură, produce rareori contractura miometrului cu ruptură uterină sau asfixie fetală, efectul fiind potenţat prin asocierea cu sparteină, substanţă de asemenea ocitocică.

3.11. Asocieri ale substanţelor cu acţiune asupra tubului digestiv

Numeroase medicamente influenţează funcţia motorie sau pe cea secretorie a tubului digestiv şi a anexelor sale, acţiunile putînd fi de stimulare sau de inhibiţie a funcţiilor aparatului digestiv. Unele medicamente acţionează asupra întregului tub digestiv, dar cele mai multe influenţează selectiv numai unele porţiuni ale acestuia.

Scanned with OKEN Scanner

O clasificare a substanţelor cu acţiune asupra aparatului digestiv, utilă pentru terapeutică, are la bază segmentele influenţate predominant şi tipul efectelor.

Substanţe cu acţiune asupra stomacului. Substanţe care influenţează secreţia gastrică: substanţe stimulatoare şi înlocuitoare ale secreţiei gastrice (histamina, etanolul, cafeina, substanţele amine, acidul clorhidric, pepsina); substanţe antiacide şi inhibitoare ale secreţiei gastrice (bicarbonat de sodiu, carbonat de calciu, oxidul de magneziu, hidroxidul de aluminiu, săruri de bismut, parasimpatolitice).

Substanţe care influenţează motilitatea gastrică: substanţe vomitive (apomorfina, ipeca, sulfatul de cupru); substanţe antivomitive (fenotiazine).

Substanţe cu acţiune la nivelul intestinului. Substanţe înlocuitoare ale secreţiei intestinale şi pancreatice (tripsina, amilaza, lipaza); substanţe purgative şi laxative (uleiul de parafină, uleiul de ricin, dioctilsulfosuccinat, oximetilantrachinone, fenolftaleina, bisacodil, difesatina); substanţe antidiareice (dicloroxichinaldina, cloroiodochina, astringente, adsorbante).

Substanţe cu acţiune asupra ficatului şi căilor biliare. Substanţe coleretice şi colecistochinetice (ac. dehidrocolic, cynara, boldo, terpene, feniletilcarbinol, ulei de floarea soarelui, peptone, sulfat de magneziu); substanţe hepatotrope (colina, metionina, arginina, ac. orotic, ac. tioctic etc.).

În terapeutica tulburărilor digestive, după Conte şi Fonet (1963), „asocierea medicamentelor cu efect sinergic şi real pare excepţională", „limita între asociere şi simpla adiţie terapeutică nu este totdeauna precisă".

Aceeaşi autori afirmă scepticismul lor în ce priveşte asocierea medicamentelor în scopul diminuării efectelor secundare şi se îndoiesc de faptul că antiacidele ar putea diminua riscul ulceraţiilor digestive produse de corticoizi şi că levurile asociate unui antibiotic ar putea scădea incidenţa diareei datorită distrugerii florei microbiene intestinale.

Totuşi, în terapeutică se utilizează curent unele asocieri cu eficienţă superioară administrării izolate a medicamentelor respective. Aşa sînt, de exemplu: asocierea acidului clorhidric cu pepsina, pentru suplinirea deficitului secretor gastric (în preparatul Acidopeps); asocieri de enzime pancreatice (în preparatul Triferment), în insuficienţa pancreasului exocrin; formule care conţin antiacide şi antispastice (Calmogastrin, Ulcomplex) pentru terapia complexă a tulburărilor gastrice cu hiperaciditate; asocieri de antispastice cu mecanisme de acţiune diferite (Lizadon, Bergofen, Bergonal, Scobutil compus), cu indicaţii multiple în diverse stări spastice ale musculaturii netede viscerale.

La administrarea antiacidelor este necesar a avea în vedere acele cazuri care necesită un aport scăzut de sodiu, evitîndu-se în aceste situaţii substanţele antiacide care conţin sodiu, cît şi asocierea de medicamente care favorizează reţinerea sodiului în organism (corticosteroizi, fenilbutazonă, reserpină, estrogeni). Alte interacţiuni ale antiacidelor sînt indicate în tabelul 30.

Antispasticele pot fi potenţate şi prin asociere cu unele inhibitoare ale sistemului nervos central (preparatul Fobenal). Sanowski şi Groisser (1967) au cercetat, printr-un test dublu orb, acţiunea bromurii de clidinium (un anticolinergic) asociată cu clordiazepoxid asupra secreţiei gastrice, la 21 de bolnavi cu hipersecreţie. După 1—3 zile de tratament autorii au constatat scăderea

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 30

Interacţiunile medicamentelor antiacide

Substanţele	Medicamentele asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
Antiacide (în general)	Substanţe cu caracter acid	Diminuarea absorbţiei acizilor slabi din tubul digestiv	Creşterea pH-ului conţinutului tubului digestiv, cu diminuarea proporţiei de substanţă neionizată, liposolubilă, absorbabilă
	Substanţe cu caracter bazic	Creşterea absorbţiei bazelor slabe din tubul digestiv	Creşterea pH-ului conţinutului tubului digestiv, cu mărirea proporţiei de substanţă neionizantă, hiposolubilă, absorbabilă
	Forme farmaceutice dezagregabile în mediu neutru sau alcalin	Posibilă apariţia de greţuri sau vărsături	pH-ul neutru sau alcalin favorizează desfacerea în stomac a unor preparate enterosolubile; acestea pot fi iritante pentru mucoasa gastrică
	Anticoagulante	Diminuarea efectului anticoagulant	Inhibiţia absorbţiei
	Tetracicline	Diminuarea efectelor antibacteriene	Diminuarea absorbţiei tetraciclinelor din tubul digestiv, prin formarea unor complecşi greu difuzibili
	Corticosteroizi Fenilbutazonă Oxifenbutazonă	Neutralizarea hiperacidităţii gastrice produsă de antiinflamatoare	Neutralizarea prin reacţia chimică de dublu schimb

semnificativă a secreţiei gastrice totale şi a acidităţii, cu creşterea pH-ului. Asocierea menţionată este activă în diferite tulburări digestive care însoţesc anxietatea şi tensiunea nervoasă, aşa cum au arătat Mc Hardy şi colab. (1968) şi Cromwell (1968).

Terapeutica actuală cunoaşte mai multe substanţe cu potenţial ulcerigen, acestea fiind în general substanţe cu efecte antiinflamatoare, mai mult sau mai puţin intense: fenilbutazona, corticosteroizii, indometacina, cincofenul, ac. acetilsalicilic. În afară de acestea, produc ulcere gastrice histamina, cafeina, reserpina, mecanismul efectului ulcerigen al acestor substanţe fiind complex şi

Scanned with OKEN Scanner

încă insuficient elucidat. Se consideră că potențialul ulcerigen rezultă din acțiunile substanțelor asupra rezistenței mucoasei și/sau stimularea secreției gastrice (Roth, 1965). Efectul nociv al acestor substanțe este mai evident în cazul asocierii între ele sau cu alte medicamente iritante pentru mucoasa gastrică. Astfel, asocierea ac. acetilsalicilic cu reserpina produce adesea creșterea frecvenței și gravității leziunilor gastrice, în comparație cu efectul fiecărei substanțe administrate singură (Ferrier și colab., 1966).

Substanțele cu acțiune la nivelul intestinului prezintă puține interrelații cu alte medicamente (tabelul 31), și importanța lor pentru terapeutică este relativ limitată.

TABELUL 31

Interacțiunile medicamentelor laxative și purgative

Substanțele	Medicamentele asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
Ulei de parafină	Anticoagulante de sinteză	Modificări variabile ale efectului anticoagulant	Influența absorbției
	Dioctisulfosuccinat	Posibilă absorbția uleiului de parafină	Modificarea condițiilor obișnuite de către dioctil, agent tensioactiv
	Vitamine	Diminuarea absorbției vitaminelor liposolubile	Solubilizarea vitaminelor în uleiul de parafină, neabsorbabil
Bisacodil	Antiacide	Posibilă apariția de grețuri și vărsături	Desfacerea comprimatelor de bisacodil în mediu alcalin urmată de efectul iritant al substanței asupra mucoasei gastrice
Dioctilsulfosuccinat	Ulei de parafină	Posibilă absorbția uleiului de parafină	Modificarea condițiilor obișnuite de către dioctil, agent tensioactiv

Dintre substanțele cu acțiune la nivelul ficatului, bromsulfaleina are interrelații cu fenobarbitalul. Se știe că bromsulfaleina este folosită pe scară largă pentru testarea capacității funcționale a parenchimului hepatic. Experimental, la șobolani, s-a demonstrat accelerarea dispariției din plasmă a BSP, după tratament cu fenobarbital (75 mg/kilocorp) o dată pe zi, timp de 3 zile. Știind că BSP este stocat, metabolizat și extoretat de ficat, Klaassen și Ples (1968) au căutat să explice care din etapele menționate sînt influențate de pretrata-

Scanned with OKEN Scanner

mentul cu fenobarbital. Autorii au găsit că nu este modificată stocarea hepatică, dar sînt crescute semnificativ metabolizarea *in vitro*, transportul maxim biliar şi fluxul biliar.

Lucrînd cu un analog dibromat al B S P, fenol-3,6-dibromftalein-disulfonat (DBSP) şi cu verde de indocianină, care aparent nu suferă biotransformare înainte de excreţie, autorii au observat o creştere a dispariţiei din plasmă după tratament cu fenobarbital. DBSP nu suferă modificări în stocarea hepatică, dar transportul maxim biliar şi fluxul biliar sînt crescute. Se poate deduce că accelerarea excreţiei biliare a acestor substanţe este cauzată de tratamentul cu fenobarbital. Stimularea biotransformărilor nu este un factor la fel de important pentru grăbirea dispariţiei substanţelor din plasmă, aşa cum se întîmplă în cazul altor substanţe a căror semiviaţă este micşorată de fenobarbital.

3.12. Asocieri ale substanţelor hipocolesterolemiante

Se ştie că în ateroscleroză se produce acumularea lipidelor în intima arterelor. Procesul de infiltraţie a peretelui arterial se face mai ales cu colesterol, sub formă de β-lipoproteine, şi este proporţional cu nivelul sanguin al acestei substanţe. Pornind de la aceste fapte s-a ajuns la concluzia că prevenirea şi tratamentul aterosclerozei depind în mare măsură de concentraţia lipidelor serice, fapt pentru care unul din scopurile principale ale tratamentului aterosclerozei este asigurarea unui nivel normal al colesterolului din complexul de măsuri terapeutice făcînd parte şi substanţele hipocolesterolemiante. Printre acestea se utilizează cel mai mult clofibratul, care acţionează la nivelul ficatului, inhibînd sinteza lipoproteinelor bogate în trigliceride şi biosinteza colesterolului. Alte substanţe hipocolesterolemiante sînt tiroxina, ac. nicotinic, estrogenii.

În asocierile clofibratului trebuie luată în considerare posibilitatea de a accentua efectele substanţelor anticoagulante şi ale celor hipoglicemiante. Tiroxina are efecte asemănătoare în asociere cu anticoagulantele, dar diminuează acţiunea substanţelor hipoglicemiante, datorită efectului propriu hiperglicemiant. Cunoscînd aceste particularităţi, dozele trebuie adaptate la fiecare caz în parte.

Tiroxina, hormon a cărui biosinteză şi activitate fiziologică au unele analogii cu catecolaminele, trebuie asociată cu prudenţă cu aceste substanţe, rezultînd adesea efecte sinergice, mai pregnante şi mai supărătoare la nivelul miocardului, îndeosebi la persoane cu insuficienţă coronariană. Sinergismul se poate manifesta însă şi la nivelul vaselor sanguine şi al sistemului nervos central.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 32

Interacţiunile medicamentelor hipolipemiante

Substanţele	Medicamentele asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
Clofibrat	Anticoagulante de sinteză	Accentuarea efectului anticoagulant	Inhibiţia metabolizării. Este necesară reducerea dozelor de anticoagulante la 1/3—1/2
	Hipoglicemiante derivate de sulfoniluree	Accentuarea efectului hipoglicemiant	Inhibiţia metabolizării
Tiroxină	Anticoagulante de sinteză	Accentuarea efectului anticoagulant	Creşterea afinităţii pentru receptori. Doza de anticoagulant trebuie redusă iniţial la 1/3, apoi reglată după necesităţi
	Simpatomimetice	Posibilă precipitarea fenomenelor de insuficienţă coronariană la bolnavi cu tulburări coronariene	Sinergism
	Hipoglicemiante	Diminuarea efectului hipoglicemiant	Tiroxina produce hiperglicemie. În asociere, poate fi necesară mărirea dozelor hipoglicemiantelor

3.13. Asocieri ale substanţelor chimioterapice şi antibiotice

3.13.1. Asocieri ale sulfamidelor antimicrobiene

Sulfamidele antibacteriene sînt substanţe de sinteză, derivate ale acidului sulfanilic, cu acţiune bacteriostatică. Pentru terapeutică este importantă clasificarea care ţine seama de criterii farmacocinetice, distingîndu-se: a) substanţe care se absorb şi se excretă repede (3—6 ore). (sulfatiazol, sulfacetamida, sulfafurazol, sulfadiazina, sulfamerazina); b) substanţe care se absorb repede şi se elimină lent (24 de ore) (sulfametoxidiazina, sulfametoxipiridazina)

Scanned with OKEN Scanner

numite şi sulfamide-depozit sau „retard"; c) substanţe care se absorb repede şi au eliminare intermediară între primele două grupe (12 ore) (sulfafenazol); d) substanţe cu solubilitate redusă, care nu se absorb — practic — din tubul digestiv, avînd acţiune numai la acest nivel (ftalilsulfatiazol, succinilsulfatiazol).

În legătură cu asocierea sulfamidelor cu alte substanţe chimioterapice şi antibiotice se ştie că, în general, *in vitro* şi în condiţii experimentale se realizează un efect aditiv cînd se administrează împreună sulfamide şi medicamente bacteriostatice (de exemplu tetraciclina); asocierea simultană a sulfamidelor cu antibiotice bactericide poate fi urmată de antagonism (Jawetz şi Gunnison, 1953). La om, asocierea sulfamidelor cu penicilina a produs efecte variabile asupra activităţii antibacteriene a serului, de la adiţie pînă la lipsa acţiunii. În general, asocierea ar fi urmată de lărgirea spectrului antibacterian.

Sulfamidele pot prezenta unele interacţiuni utile sau din contra, periculoase, în faza eliminării din organism. Este bine cunoscută necesitatea alcalinizării urinii la administrarea sulfatiazolului, pentru a evita precipitarea acestuia în tubii renali. S-a demonstrat, de asemenea, că asocierea sulfamidelor, mai ales a sulfatiazolului, cu hexametilentetramina produce frecvent cristalurile, cu blocarea tubilor renali. Acest fenomen se datoreşte faptului că metenamina liberează formaldehidă, care reacţionează cu sulfamida formînd un compus de condensare insolubil, care precipită în căile urinare.

Interacţiuni ale sulfamidelor cu alte substanţe au fost prezentate în diferite capitole ale lucrării (a se vedea indexul) şi sînt indicate în tabelul 33.

3.13.2. Asocieri ale substanţelor antibiotice

Antibioticele sînt substanţe produse de celule vii (ciuperci inferioare, bacterii), capabile, în soluţii foarte diluate, să împiedice multiplicarea sau să omoare diferite microorganisme patogene.

Antibioticele acţionează bacteriostatic (inhibă multiplicarea bacteriilor) (cloramfenicol, tetracicline, eritromicina) sau bactericid (omoară bacteriile) (penicilina, streptomicina, neomicina, kanamicina).

Efectul bacteriostatic sau bactericid al unui antibiotic depinde de microorganism, concentraţia substanţei active realizată în sînge, timpul de contact, asocieri de medicamente etc. Ultimii trei factori sînt legaţi direct de diferite etape ale farmacocineticii, depinzînd totodată de doza zilnică, ritmul şi calea de administrare, durata tratamentului.

Acţiunea antibioticelor asupra agenţilor patogeni se caracterizează prin specificitate şi selectivitate. Substanţele sînt nocive pentru microorganismele patogene la concentraţii care au efecte foarte slabe aspura microorganismului.

Mecanism de acţiune. Unele antibiotice produc tulburări ale proceselor respiratorii bacteriene, blocînd sistemele enzimatice respiratorii. Acest efect poate provoca omorîrea microorganismelor, dacă substanţele acţionează în concentraţii mari, timp îndelungat, cum este cazul cu penicilina, streptomicina, neomicina, bacitracina etc.

Alte antibiotice tulbură metabolismul energetic, intervenind în reacţii ATP $\rightleftharpoons$ ADP, ceea ce duce la înlăturarea principalei surse de energie celulară.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 33

Interacțiunile sulfamidelor antibacteriene

Substanțele	Medicamentele asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
Sulfamide antibacteriene	Fenitoina	Accentuarea efectelor fenitoinei	Inhibiția metabolizării fenitoinei
	Fenilbutazona Oxifenbutazona	Accentuarea efectelor sulfamidelor	Deplasarea de pe legăturile proteice
	Anticoagulante de sinteză	Mărirea efectului anticoagulant	Deplasarea de pe proteinele plasmatice și interferența cu sinteza vitaminei K în intestin
	Probenecid Sulfinpirazonă	Accentuarea efectelor sulfamidelor	Creșterea nivelului plasmatic al sulfamidelor
	Alcalinizante ale urinii	Diminuarea efectelor sulfamidelor cu resorbție și eliminare rapidă	Grăbirea eliminării sulfamidelor, prin creșterea proporției formei disociate în urina tubulară și diminuarea reabsorbției
	Metenamina	Creșterea incidenței cristaluriei	Metenamina este mai activă în mediu acid, în care însă sulfamidele sînt greu solubile
	Antiacide	Diminuarea efectelor sulfamidelor	Scăderea proporției de sulfamide absorbite din tubul digestiv
	Peniciline	Diminuarea efectului bactericid al penicilinei	Penicilina acționează bactericid în faza de multiplicare logaritmică a germenilor. Sulfamidele cu efect bacteriostatic împiedică această fază
	Metotrexat	Creșterea incidenței și gravității efectelor toxice ale metotrexatului	Deplasarea de pe legăturile proteice

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 33 *(continuare)*

Substanţele	Medicamentele asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
	Hipoglicemiante derivate de sulfoniluree	Accentuarea efectului hipoglicemiant	Deplasarea de pe proteinele plasmatice
	Ac. p-aminobenzoic şi derivaţi (procaină etc.)	Diminuarea efectului antibacterian al sulfamidelor	Acţiunea bacteriostatică a sulfamidelor se datoreşte antagonismului competitiv cu APAB, factor de creştere pentru unele microorganisme. Administrarea APAB şi derivaţilor săi diminuează efectul antagonist al sulfamidelor

Antibioticele mai acţionează prin tulburări ale metabolismului protidic şi al acizilor nucleici, care se repercutează asupra proceselor de creştere şi de diviziune celulară. De asemenea, substanţele produc modificarea permeabilităţii membranelor celulare. În general, antibioticele acţionează prin mecanisme complexe, tulburările produse de ele fiind adesea interdependente. Antibioticele nu acţionează asupra toxinelor microbiene.

Acţiunea antimicrobiană a fiecărui antibiotic se exercită asupra unui număr definit de germeni, fapt pentru care în descrierea antibioticelor este necesar a se preciza *spectrul de activitate*, adică tipurile de microorganisme aspura cărora au efecte bacteriostatice sau bactericide. Spectrul de activitate este caracteristic fiecărei substanţe şi este limitat pentru unele, larg pentru altele. În general, bacteriile Gram-pozitive sînt mai sensibile la acţiunea antibioticelor decît cele Gram-negative. Bacilul tuberculos, ciupercile, virusurile, protozoarele sînt sensibile la un număr mic de antibiotice. S-a observat că microorganismele care au un echipament enzimatic redus (de exemplu, piocianicul) sau nu au enzime proprii (de exemplu, virusurile) sînt mai puţin susceptibile la acţiunea antibioticelor.

Cele mai multe antibiotice nu au efecte farmacodinamice evidente asupra macroorganismului, la doze terapeutice. Deşi substanţele nu influenţează direct formarea anticorpilor dacă sînt administrate precoce în bolile infecţioase, diminuează starea de imunitate prin scurtarea timpului de contact dintre antigenul microbian şi macroorganism, putînd apărea recăderi şi recidive.

Antibioticele au uneori acţiune antitermică, hipoglicemiantă, antitiroidiană, diuretică, hipotensivă, antiinflamatoare, de inhibiţie sau de excitaţie a sistemului nervos central etc. Unele antibiotice au acţiune citostatică (actinomicina, azaserina etc.).

Scanned with OKEN Scanner

Fenomenul opus sensibilității microorganismelor la antibiotice este acela de rezistență, care poate fi naturală sau dobîndită. În primul caz este vorba de specii sau tulpini bacteriene care nu au fost niciodată și nu sînt afectate de un anumit antibiotic, în timp ce al doilea caz se referă la specii microbiene care au fost sensibile la antibiotice, dar și-au pierdut această proprietate după un număr oarecare de contacte. Rezistența dobîndită apare la specii bacteriene cu mare variabilitate antigenică (stafilococ, colibacil, proteus, piocianic, bacilul Koch). Rezistența apare mai repede cînd se utilizează concentrații insuficiente de antibiotic și în medii cu un număr mare de germeni.

Cauzele rezistenței sînt adaptarea și selecția. Adaptarea poate apărea ca urmare a modificării metabolismului germenilor, în sensul că se ocolește etapa metabolică blocată de antibiotic sau în cazul cînd microorganismele sintetizează cantități suficiente din metabolitul blocat. Un alt mecanism constă în inactivarea antibioticului de către microorganism. Selecția se realizează prin supraviețuirea tulpinilor mai puțin sensibile la un anumit antibiotic.

Se cunoaște și fenomenul de rezistență încrucișată, care constă în scăderea susceptibilității unor microorganisme la acțiunea unui antibiotic cu care nu au venit încă în contact, dar care este înrudit ca origine cu un alt antibiotic, la care microorganismele respective au devenit rezistente. Astfel, există rezistență încrucișată între aureomicină, tetraciclină și teramicină pentru cocii Gram-pozitivi sau între cloramfenicol, aureomicină și teramicină pentru enterobacteriacee.

În instalarea rezistenței intervin factorii dependenți de antibiotice, de microorganisme și de localizarea leziunii. În funcție de antibiotice se disting o instalare rapidă și una lentă a rezistenței. În primul caz, rezistența se realizează mai ales prin selecție și o întîlnim la streptomicină și neomicină, în timp ce rezistența lentă, progresivă, se realizează treptat, prin adaptare și se întîlnește în cazul penicilinei, cloramfenicolului, aureomicinei.

Apariția rezistenței este influențată de tipurile de microorganisme. Se descriu tot mai multe tulpini de stafilococ, gonococ, streptococ viridans, care sînt rezistente, în timp ce streptococul hemolitic, meningococul, bacilul tific sînt și astăzi la fel de sensibili la antibiotice ca la începutul terapiei cu astfel de substanțe. În ce privește durata în timp, rezistența la antibiotice poate fi permanentă sau reversibilă.

Ținînd seama de importanță pentru terapeutică a rezistenței germenilor la antibiotice, este necesar a se lua toate măsurile în vederea prevenirii instalării ei, recomandîndu-se în acest sens utilizarea antibioticelor numai cînd există indicații precise iar în recomandarea unei anumite substanțe să se țină seamă, ori de cîte ori este posibil, de antibiogramă. Toți factorii interesați trebuie să militeze impotriva administrării abuzive a antibioticelor. Se vor evita tratamente cu antibiotice la care rezistența se instalează repede (de exemplu, streptomicina). Se vor folosi doze de atac suficiente, iar tratamentul de întreținere se va face cu dozele ncesare menținerii unei concentrații sanguine eficace, administrate la intervale de timp bine calculate. Durata tratamentului va fi cea necesară obținerii vindecării.Se vor evita dozele mici, care nu asigură concentrațiile minime active și administrarea la intervale întîmplătoare.

Scanned with OKEN Scanner

Un aspect particular în utilizarea antibioticelor îl reprezintă dependența, în sensul că o substanță devine indispensabilă pentru creșterea unui microorganism.

Antibioticele reprezintă o medicație etiotropă. În practica terapeutică ele se administrează de cele mai multe ori în asociere cu alte medicamente. Se folosesc fie asocieri de antibiotice, în scopul obținerii unui efect sinergic, fie asocieri cu medicamente avînd cele mai diferite acțiuni farmacodinamice (hipnotice, tranchilizante, tonice cardiace, antifibrilante, hipoglicemiante etc.), necesare tratamentului patogenic sau simptomatic al multiplelor suferințe posibile la un bolnav tratat cu antibiotice (tulburări respiratorii, circulatorii, renale, digestive, hidroelectrolitice etc.).

Antibioticele se asociază uneori cu medicamente biologice (seruri și vaccinuri, γ-globuline), care măresc capacitatea de apărare a organismului față de agresiunea microbiană, rezultînd un efect superior celui obținut numai cu unele din medicamentele asociate.

Corticosteroizii sînt administrați împreună cu antibioticele în infecțiile însoțite de fenomene inflamatoare grave, datorite mai ales unor localizări particulare (sistem nervos central, laringe) sau în infecții însoțite de șoc și colaps. În aceste cazuri trebuie respectată o regulă foarte importantă și anume, administrarea corticoizilor în infecții să se facă numai atunci cînd germenii respectivi sînt sensibili la unul sau mai multe antibiotice. În caz contrar este posibil ca steroizii corticosuprarenali să agraveze evoluția bolii infecțioase datorită efectului lor favorizant, prin diminuarea capacității de apărare a organismului.

Printre asocierile de antibiotice utilizate de mulți autori, menționăm pe cea penicilină-streptomicină, care ar avea un spectru de acțiune mai larg decît fiecare în parte și s-ar realiza un efect de potențare. Asocierea este recomandată în tratamentul supurațiilor pulmonare în care este exclusă existența infecției tuberculoase și în infecții cu enterococ. Considerăm util a aminti că, fecției fiind posibilitatea apariției unor efecte adverse ale streptomicinei (toxice și alergice), cît și aceea de a masca o infecție tuberculoasă în curs de diseminare, s-a recomandat restrîngerea administrării ei numai în cazurile cu indicații bine precizate (Balș, 1965).

Asocierea penicilină-kanamicină este recomandată în infecții ale aparatului respirator, endocardite, infecții ORL și în primele 48 de ore în cazul infecțiilor grave, pînă la obținerea rezultatului antibiogramei.

Penicilina poate prezenta antagonism față de tetracicline sau cloramfenicol, îndeosebi în cazurile cînd se începe tratamentul cu antibiotice cu spectru larg, care sînt bacteriostatice, și se continuă cu penicilină. Acest antagonism este datorit faptului că efectul penicilinei este cel mai intens asupra germenilor aflați în faza de multiplicare logaritmică, fază inhibată de bacteriostatice. Succesiunea penicilină-cloramfenicol este de obicei indiferentă sau rezultă un sinergism.

În infecții urinare nu se recomandă asocierea novobiocinei cu fucidina.

În infecții biliare nu se vor asocia antibiotice care sînt inactivate în ficat în proporții mari.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 34

Interacţiunile medicamentelor antibiotice

Substanţele	Medicamentele asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
Antibiotice (în general)	Seruri, vaccinuri, γ-globuline	Posibilă creşterea eficacităţii antibioticelor	Mărirea capacităţii de apărare a organismului
	Corticosteroizi	Vezi textul	—
Penicilinele	Antibacteriene bacteriostatice (sulfamide, tetracicline, cloramfenicol)	Posibilă diminuarea efectului antibacterian al penicilinei	Penicilina acţionează bactericid faţă de bacteriile în multiplicare; bacteriostaticele împiedică această fază. Se va evita mai ales secvenţa bacteriostatice-penicilină
	Probenicid Oxifenbutazona	Accentuarea efectelor penicilinei	Diminuarea excreţiei tubulare a penicilinei prin blocarea mecanismelor de transport renale
Tetraciclinele	Antiacide, săruri de Ca, Mg, Al	Diminuarea efectelor tetraciclinelor	Diminuarea absorbţiei intestinale datorită formării unor chelaţi nedifuzibili
	Anticoagulante	Accentuarea efectului anticoagulant	Diminuarea sintezei vitaminei K de către flora intestinală
	Peniciline	Diminuarea acţiunii bactericide a penicilinelor	Penicilinele acţionează bactericid în faza de multiplicare a bacteriilor; tetraciclinele sînt bacteriostatice
	Substanţe hepatotoxice	Accentuarea hepatotoxicităţii tetraciclinelor	Tetraciclinele sînt hepatotoxice cînd se administrează intravenos, repede
	Meticilina Cloramfenicol	Incompatibile în inj. i.v.	—
Cloramfenicol	Peniciline	Ca la tetracicline	—
	Fenobarbital Amidopirină	Posibilă diminuarea efectelor cloramfenicolului şi accentuarea efectului fenobarbitalului	Administrarea prealabilă a fenobarbitalului şi amidopirinei diminuează concentraţia sanguină a cloramfenicolului sub formă liberă şi măreşte eliminarea antibioticului sub formă conjugată (experimental)

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 34 *(continuare)*

Substanţele	Medicamentele asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
	Substanţe deprimante ale măduvei hematopoietice	Accentuarea efectului deprimant medular	Sinergism
	Sulfoniluree Fenitoină Anticoagulante cumarinice	Posibilă creşterea efectelor farmacodinamice caracteristice ale substanţelor respective	Cloramfenicolul inhibă enzimele hepatice care metabolizează aceste substanţe
Eritromicină	Probenecid	Diminuarea efectelor eritromicinei	Inhibiţia resorbţiei tubulare
	Alcalinizante ale urinii	Accentuarea efectului antibacterian	Efectul antibacterian este mai mare la pH alcalin
Oleandomicina	Ergotamină	Posibilă apariţia fenomenelor de ergotism acut	Inhibarea metabolizării ergotaminei
Streptomicină Kanamicină Neomicină	Narcotice Miorelaxante Curarizante	Paralizie neuromusculară şi deprimarea respiratorie la administrarea intraperitoneală a acestor antibiotice asociate cu narcotice, miorelaxante, sau curarizante	Sinergie, aceste antibiotice avînd acţiune curarizantă proprie
	Difenhidramină	Poate masca efectele ototoxice ale antibioticelor	—
	Alcalinizante ale urinii	Accentuarea efectelor antibiotice	Efectul antibacterian este mai mare la pH alcalin
	Aceste antibiotice asociate între ele	Accentuarea efectelor ototoxice	Efect cumulativ
Lincomicină	Eritromicină	Antagonism *in vitro*	—
	Ciclamat Pectine	Diminuarea acţiunii lincomicinei	Limitarea absorbţiei intestinale. Înainte şi după administrarea lincomicinei (1—2 ore) nu se va consuma apă
Amfotericina B.	Antibiotice Antimetaboliţi Corticosteroizi	Posibilă apariţia unor micoze	Tulburarea echilibrului biologic
Griseofulvina	Barbiturice	Diminuarea efectelor griseofulvinei	Inducţia enzimelor care metabolizează griseofulvina
	Anticoagulante	Diminuarea efectului anticoagulant	Inducţia enzimelor care metabolizează anticoagulantele

Scanned with OKEN Scanner

Printre alte asocieri menționăm că penicilinele pot acționa uneori sinergic cu sulfamidele și cu cicloserina (față de stafilococ). Tetraciclinele pot avea efecte sinergice cu streptomicina, cloramfenicolul, sulfamidele, nitrofuranii. Cloramfenicolul acționează sinergic cu streptomicina și nitrofuranii, eritromicina cu penicilina, această din ultimă asociere întîrziind instalarea rezistenței. Oleandomicina este sinergică cu tetraciclina. Asociată cu streptomicină, penicilină, novobiocină dă posibilitatea realizării unui spectru de acțiune foarte larg. Kanamicina acționează sinergic cu penicilina față de germenii sensibili, rezultînd o acțiune bactericidă. Neomicina este sinergică cu streptomicina și eritromicina și antagonistă cu cisteina și glucoza. Efectul bacteriostatic al novobiocinei este sinergic cu eritromicina, spiramicina, penicilina, streptomicina și tetraciclinele, asocierea cu ultimele trei substanțe fiind activă față de unele tulpini de stafilococ și avînd ca rezultat întîrzierea instalării rezistenței.

După Jensen (1967), incidența rezistenței la meticilină și la alte antibiotice a tulpinilor de stafilococ de spital este din ce în ce mai mare. O parte din aceste tulpini sînt sensibile la rifampicină. Dacă s-a instalat rezistența și la acest antibiotic, germenii rămîn sensibili la acid fusidic și la novobiocină. Rezultate foarte bune se obțin cu asocierea rifampicină-acid fusidic sau rifampicină-novobiocină.

Pentru eritromicină, oleandomicină și cicloserină nu se cunosc substanțe antagoniste.

Colimicina, paromomicina, piostacina nu par a prezenta sinergisme, dar nici antagonisme cu alte medicamente.

În afară de asocierea antibioticelor între ele, menționată mai sus, se cunosc unele interacțiuni între acestea și alte medicamente. Astfel, s-a propus asocierea antibioticelor cu enzime proteolitice în scopul potențării acțiunii antimicrobiene. Enzimele ar acționa asupra fibrinei care se găsește în jurul focarului inflamator și înconjură germenii ca o barieră, făcînt inaccesibil aportul antibioticelor. Ca urmare a efectului enzimelor proteolitice se restabilește circulația între focarul inflamator și țesuturile înconjurătoare, difuziunea antibioticelor, ca și a mijloacelor naturale de apărare făcîndu-se mai bine.

Cinetica antibioticelor poate fi influențată de unele asocieri. Astfel, Brodskii (1969) a arătat că, la șobolan, heparina (200 u/kilocorp i.v.) mărește absorbția clortetraciclinei (50 000 u/kilocorp i.p.) în primele 15 minute și pătrunderea acesteia în țesuturi. În următoarele 30—60 de minute, concentrația clortetraciclinei descrește în sînge, inimă, plămîni, ficat, rinichi, splină și mușchi. Excreția urinară a clortetraciclinei crește în primele 30 de minute după heparină, apoi scade.

Della Bella Davide și colab. (1968) au cercetat starea micelelor sanguine, excreția urinară și activitatea *in vivo* a cloramfenicolului la șobolan normal și după un tratament de 30 de zile cu fenobarbital. Paralel, au cercetat și efectele analogului p-metilsulfoniltiamfenicol, care în condiții normale, spre deosebire de cloramfenicol, nu este conjugat sau catabolizat în proporții mari. Pretratamentul cu fenobarbital reduce semnificativ micelele sanguine și acțiunea antibiotică a cloramfenicolului și mărește eliminarea urinară a antibioti-

Scanned with OKEN Scanner

cului sub formă de glucuronizi. Acţiunea şi eliminarea tiamfenicolului nu au fost afectate de pretratamentul cu fenobarbital.

Ciaceri şi colab. (1967) au cercetat eliminarea urinară a cloramfenicolului sub influenţa amidopirinei, la iepuri. Cloramfenicolul sub formă de succinat (138 mg/kilocorp) a fost administrat s.c. o singură dată. S-a determinat concentraţia substanţei în urină timp de 8 zile. Autorii au constatat că în această perioadă 13% din doza administrată s-a eliminat sub formă biologic activă, 14% ca glucuronid şi 22% sub forma altor metaboliţi. La un alt lot de animale, autorii au administrat amidopirină (20 mg/kilocorp/zi, s.c.) timp de 4 zile, urmată de cloramfenicol, ca la lotul precedent, în ziua a cincea. Dozările efectuate în urină au evidenţiat 8% cloramfenicol sub formă activă, 45% glucuronid şi 22% metaboliţi diverşi, ceea ce scoate în evidenţă faptul că pretratamentul cu amidopirină a mărit proporţia de cloramfenicol conjugat cu acidul glucuronic. Acest efect s-ar datora influenţei amidopirinei asupra enzimelor microzomale.

Interacţiuni în faza eliminării sînt cunoscute şi pentru penicilină. Este clasic efectul probenecidului, care, diminuînd excreţia tubulară a antibioticului, duce la creşterea (de 3—6 ori) a concentraţiei acestuia în sînge şi la prelungirea acţiunii. Efect asemănător are oxifenbutazona, metabolitul principal al fenilbutazonei, care încetineşte eliminarea renală a penicilinei la om.

La rîndul lor, antibioticele pot influenţa cinetica altor substanţe cu care se asociază. Astfel, Christensen şi Skovsted (1969) au arătat că cloramfenicolul (2 g/zi, mai multe zile) determină creşterea concentraţiei sanguine a tolbutamidei, fenitoinei şi dicumarolului şi prelungirea timpului lor de înjumătăţire în sînge. Autorii au observat într-un caz un colaps hipoglicemic indus prin asocierea cloramfenicol-tolbutamidă. Mecanismul ar consta în efectul antibioticului asupra activităţii enzimelor microzomale hepatice.

Tetraciclina poate produce tulburări hepatice dacă este administrată intravenos, repede şi mai ales la persoane cu afectare hepatică în antecedente. Cunoscînd aceste aspecte, tetraciclina nu se asociază cu medicamente care pot leza ficatul: sulfamide, PAS, HIN, clorpromazină, tranchilizante, hidantoine, cincofen, fenilbutazonă, clorpropamid, metiltestosteron, fenindion, clorotiazid, eritromicină, cloramfenicol, oleandomicină (Dowling şi Lepper, 1964).

Unele antibiotice au acţiune curarizantă (streptomicina, neomicina, kanamicina, viomicina, polimixina B), în timp ce tetraciclinele şi cloramfenicolul sînt slab curarizante şi numai la doze foarte mari.

Experimental, după curarizarea animalelor (iepuri, şobolani), injectarea antibioticelor (streptomicină, kanamicină, viomicină, teramicină, cloramfenicol) în timpul reluării progresive a contracţiilor produce o nouă curarizare (Lareng şi Virenque, 1968). Penicilina G, deşi nu are acţiune curarizantă proprie, potenţează efectul blocant al streptomicinei asupra transmisiei neuromusculare. De asemenea, amestecul de penicilină cu streptomicină potenţează mult curarizarea indusă de d-tubocurarină.

Administrarea prealabilă a unui antibiotic în doze relativ slabe (streptomicină, viomicină, kanamicină, cloramfenicol, teramicină) măreşte intensitatea efectului d-tubocurarinei.

Scanned with OKEN Scanner

Eterul, ciclopropanul, fluotanul şi cloroformul potenţează acţiunea curarizantelor asupra plăcii motorii şi potenţează acţiunea curarizantă a antibioticelor (Weill şi colab., 1968).

Blocajul neuromuscular produs de polimixina B este accentuat de d-tubocurarină şi suxametoniu, dar nu este antagonizat de gluconat de calciu şi neostigmină. Heparina antagonizează acţiunea de blocare neuromusculară a polimixinei. La rîndul ei, polimixina antagonizează acţiunea anticoagulantă a heparinei (Naiman şi Martin, 1967).

Ca o consecinţă a fenomenului de inhibiţie enzimatică s-a citat o interacţiune periculoasă între triacetiloleandomicină şi ergotamină. La asocierea celor două medicamente în doze obişnuite, prin inhibarea metabolizării ergotaminei, un bolnav cu migrenă a prezentat fenomene de ergotism acut (ameţeli, cefalee, confuzie, parestezii, tahicardie, hipotensiune arterială, vărsături, diaree).

Dintre antibioticele antifungice se folosesc griseofulvina, nistatina şi amfotericina. Pînă în prezent nu au fost descrise antagonisme şi sinergisme în privinţa acţiunii lor specific.

Asocierea griseofulvinei cu fenobarbitalul produce scăderea concentraţiei sanguine a substanţei fungistatice (Busfield şi colab., 1963).

3.13.3. Asocieri ale substanţelor antituberculoase

În tratamentul tuberculozei se utilizează antibiotice şi chimioterapice. Dintre antibiotice am prezentat deja streptomicina şi cicloserina, recent fiind introdusă în tratament şi rifampicina. Chimioterapicele antituberculoase mai frecvent recomandate sînt: izoniazida, etionamida, pirazinamida, acidul paraaminosalicilic, etambutolul, tiocarlida.

Este cunoscut faptul că în tratamentul tuberculozei se foloseşte de obicei asocierea a cel puţin două medicamente, antibiotice şi chimioterapice, asocierea fiind necesară mai ales în perioada de atac terapeutic (la începutul tratamentului) pentru a obţine rezultate cît mai bune în timpul cel mai scurt şi pentru a întîrzia apariţia rezistenţei bacilului Koch la tuberculostatice. În literatura de specialitate se găsesc diferite scheme de tratament. În principiu, streptomicina acţionează sinergic cu HIN, PAS etc. HIN este sinergic cu toate tuberculostaticele (cicloserina, etambutol etc.).

Nitti şi Ninni (1967) au cercetat experimental, la cobai, acţiunea antituberculoasă a rifampicinei singură şi asociată cu streptomicină sau HIN, efectele cele mai intense fiind obţinute cu rifampicină şi HIN, urmate în ordine descrescîndă de rifampicină+streptomicină şi HIN+streptomicină. În alte cercetări, lucrînd tot pe cobai, Nitti şi colab. (1967) au demonstrat că rifampicina are efect bactericid comparabil cu al izoniazidei. Asocierea rifampicinei cu izoniazidă a avut efect semnificativ mai mare decît al substanţelor administrate separat.

Interesantă este interacţiunea dintre HIN şi PAS în etapa biotransformărilor. Tütinen şi Mattila (1968) au studiat efectul asocierii HIN cu PAS asupra concentraţiei serice a HIN. HIN singur, 15 mg/kilocorp, administrat oral la 20 de bolnavi de tuberculoză, a avut concentraţia sanguină maximă

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 35

Interacţiunile medicamentelor antituberculoase

Substanţele	Medicamentele asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
Izoniazidă	Ac. p-amino-salicilic	Accentuarea efectelor izoniazidei	PAS măreşte concentraţia sanguină şi prelungeşte semiviaţa izoniazidei, interferînd cu metabolizarea ei
	Fenitoină	Accentuarea efectelor fenitoinei	Inhibiţia metabolizării
	Alte anticonvulsivante	Posibilă diminuarea efectelor anticonvulsivante	Izoniazida poate coborî pragul convulsivant
Ac. p-amino-salicilic (PAS)	Izoniazid	Accentuarea efectelor izoniazidei	PAS măreşte concentraţia sanguină şi prelungeşte semiviaţa izoniazidei
	Barbiturice	Accentuarea efectelor barbiturice	Sinergism
	Fenitoină	Accentuarea efectelor fenitoinei	Inhibiţia metabolizării fenitoinei
	Salicilaţi	Posibilă creşterea toxicităţii salicilaţilor, îndeosebi a acţiunii anticoagulante	PAS are acţiune proprie asupra timpului de protrombină
	Probenicid	Creşterea efectelor PAS	Diminuarea excreţiei renale a PAS, cu mărirea concentraţiei plasmatice
	Antitiroidiene de sinteză	Accentuarea efectelor antitiroidienelor	PAS are acţiune proprie inhibitoare asupra tiroidei
	Ac. p-amino-benzoic (APAB)	Posibilă diminuarea efectelor PAS	Antagonism competitiv
Pirazinamida	Hipoglicemiante	Posibilă diminuarea efectului hipoglicemiant	La doze mari, la unele persoane, pirazinamida produce hiperglicemie
Etionamida	Cicloserină	Posibilă apariţia unor fenomene depresive	—
	Hipoglicemiante	Posibilă diminuarea efectului hipoglicemiant	Etionamida poate produce hiperglicemie, agravînd un diabet preexistent

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 36

Interacţiunile medicamentelor antiseptice şi dezinfectante

Substanţele	Medicamentele asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
Metenamina	Sulfamide	Creşterea incidenţei cristaluriei	Metenamina este mai activă în mediu acid, în care însă sulfamidele sînt greu solubile
	Alcalinizante ale urinii	Diminuarea acţiunii antiseptice	Metenamina este antiseptic prin eliberarea formaldehidei, care se produce în mediu acid
Detergenţi cationici (săpunuri inverse)	Detergenţi anionici (săpunuri propriu zise)	Antagonizarea acţiunii antiseptice	Neutralizarea chimică

la 1—4 ore de la ingestie. La 10 şi 24 de ore, nivelul a fost mult diminuat. Astfel, la 7 dintre bolnavi, care erau inactivatori rapizi ai HIN, nivelul substanţei la 1; 4; 10 şi 24 de ore a fost de $20,2\pm2$; $7,3\pm0,4$; $0,6\pm0,15$ şi 0. După asociere cu PAS, concentraţiile au devenit $9,8\pm2,1$; $12,6\pm1,0$; $1,6\pm0,3$ şi 0. La 13 bolnavi, inactivatori lenţi ai HIN, nivelurile sanguine au fost $23,1\pm1,3$; $13,7\pm0,6$; $3\pm0,4$ şi $0,3\pm0,04$ după HIN singur şi $17,9\pm1,7$; $15\pm0,8$; $4,8\pm0,4$ şi $0,6\pm0,18$ după HIN asociat cu PAS. Din aceste valori, autorii conchid că PAS întîrzie absorbţia şi inactivarea HIN, atît la inactivatorii rapizi, cît şi la cei lenţi.

În ceea ce priveşte PAS, apropierea structurală cu acidul salicilic îi conferă o acţiune de scădere a timpului de protrombină şi implicit de creştere a timpului de coagulare. De aceea trebuie avută în vedere posibilitatea accentuării efectelor substanţelor anticoagulante.

Se ştie, de asemenea, că PAS poate produce deprimarea tiroidei şi apariţia guşei. În asocierea cu antitiroidienele de sinteză se va ţine seama de acest efect, corectînd dozele recomandate.

Relativ la acţiunea bacteriostatică a PAS s-a descris un antagonism competitiv cu APAB (Ac. p-aminobenzoic), dar nu cu sulfamidele.

Pirazinamida şi etionamida pot produce, la unele persoane şi mai ales la doze mari (peste 3 g/zi), hiperglicemie şi hiperuricemie. Dacă aceste substanţe se administrează la diabetici se va urmări influenţarea glicemiei, fiind uneori necesară corectarea dozei de insulină sau de hipoglicemiante de sinteză.

Scanned with OKEN Scanner

3.13.4. Asocieri ale altor substanţe active contra organismelor parazitare

În afară de sulfamide antimicrobiene, antibiotice şi antituberculoase, farmacologia şi terapeutica studiază şi alte grupe de substanţe utilizate contra organismelor mono- sau pluricelulare care parazitează organismul uman. Dintre acestea menţionăm substanţele antiseptice şi dezinfectante, antitricomonazice, antimalarice, antihelmintice etc. Interacţiunile cunoscute ale acestor substanţe şi mecanismele lor au fost prezentate în cea mai mare parte în alte capitole. De aceea, în capitolul de faţă considerăm util a face numai gruparea sintetică a acestora, în tabelele 37—39.

TABELUL 37

Interacţiunile medicamentelor antitricomonazice

Substanţele	Medicamentele asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
Metronidazol	Etanol	Apariţia unor efecte de tip „disulfiram"	Metronidazolul inhibă procesele de oxidare a etanolului, cu acumularea acetaldehidei, responsabilă de efectele secundare
	Disulfiram	Posibilă apariţia unor stări confuzionale sau psihoze acute	—

TABELUL 38

Interacţiunile medicamentelor antimalarice

Substanţele	Medicamentele asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
Clorochina Hidroxiclorochina	Fenilbutazona Săruri de aur	Posibilă creşterea incidenţei fenomenelor de sensibilizare	Sinergism
	Substanţe hepatotoxice	Posibilă accentuarea efectului hepatotoxic	Clorochina realizează o concentraţie ridicată în ficat, rezultînd un efect aditiv
Chinina	Anticoagulante	Accentuarea acţiunii anticoagulante	Deprimarea formării protombinei în ficat

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 39

Interacţiunile medicamentelor antihelmintice

Substanţele	Medicamentele asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
Piperazină şi derivaţi	Fenotiazine	Posibilă accentuarea efectelor adverse extrapiramidale ale fenotiazinelor	Sinergism; piperazina are efecte proprii stimulante centrale
Hexilrezorcină	Alcool Substanţe grase	Accentuarea efectelor adverse ale hexilrezorcinei	Antihelminticul este solubil în alcool şi grăsimi şi deci absorbabil

3.14. Asocieri ale substanţelor antitumorale şi imunosupresive

Substanţele citostatice (antitumorale, anticanceroase, antimitotice) împiedică multiplicarea celulelor neoplazice, producînd oprirea evoluţiei, limitarea şi regresiunea procesului malign. În prezent, în tratamentul afecţiunilor maligne se utilizează intervenţiile chirurgicale, radioterapia şi administrarea de substanţe citostatice, substanţe definite prin termenul de chimioterapice antitumorale, prin analogie cu chimioterapicele antibacteriene. În obţinerea substanţelor citostatice se urmăreşte ca acestea să aibă acţiune electivă şi specifică. Prin electivitatea acţiunii acestor substanţe se defineşte un efect intens evident asupra celulelor tumorale şi lipsa efectelor toxice pentru gazdă. În general, citostaticele au o electivitate mai mică în comparaţie cu bacteriostaticele, ceea ce se explică prin existenţa unor diferenţe metabolice importante între bacterii şi celulele organismului gazdă, deosebiri puţin evidente în cazul celulelor tumorale.

Specificitatea citostaticelor le conferă acţiune asupra diferitelor tipuri de tumori, putîndu-se vorbi, ca şi la bacteriostatice, de spectrul de acţiune al substanţelor antimitotice.

Ca şi la bacteriostatice, prin folosirea repetată sau îndelungată a unei substanţe citostatice se poate dezvolta rezistenţa celulelor tumorale, manifestată prin epuizarea eficacităţii unei substanţe.

Citostaticele produc frecvent efecte secundare, uneori de mare intensitate. În general, aceste substanţe sînt toxice pentru celulele organismului gazdă, care se multiplică intens, şi anume pentru organele hematopoietice, epiteliul tubului digestiv, organele genitale, rădăcina firelor de păr.

Substanţele citostatice sînt eficace îndeosebi în afecţiuni maligne generalizate (hemopatii maligne, afecţiuni maligne ale ţesutului limfatic), acţiunea lor

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 40

Interacțiunile medicamentelor antitumorale și imunosupresive

Substanțele	Medicamentele asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
Antineoplazice (în general)	Substanțe deprimante ale măduvei hematopoietice	Posibilă accentuarea efectului deprimant medular	Sinergism
Ciclofosfamida	Cloramfenicol	Experimental, cloramfenicolul reduce letalitatea prin ciclofosfamidă	Inhibiția enzimelor microzomale care activează *in vivo* ciclofosfamida
	Corticosteroizi	Experimental, corticosteroizii reduc letalitatea prin ciclofosfamidă	Inhibiția enzimelor microzomale care activează *in vivo* ciclofosfamida
Tiotepa	Cloramfenicol Sulfamide	Posibilă accentuarea efectului deprimant medular	Sinergism
Mercaptopurina	Alopurinol	Accentuarea efectelor mercaptopurinei, cu apariția pancitopeniei	Inhibiția metabolizării. Dozele de mercaptopurină trebuie reduse la 1/3—1/4
Azatioprină	Alopurinol	Accentuarea efectelor azatioprinei	Inhibiția metabolizării. Dozele de azatioprină trebuie reduse la 1/3—1/4
Metotrexat	Salicilați Sulfamide (antibacteriene, hipoglicemiante, diuretice) APAB	Creșterea toxicității metotrexatului, cu apariția pancitopeniei	Deplasarea de pe proteinele plasmatice
	Leucovorin	Antagonizarea efectelor metotrexatului	—
Actinomicina D	Penicilina G	Diminuarea efectelor antibacteriene ale penicilinei	Antagonism
Alopurinol	Azatioprina Mercaptopurina	Creșterea acțiunilor azatiopirinei și mercaptopurinei (este necesară reducerea dozelor la 1/3—1/4)	Alopurinolul inhibă metabolismul celor două substanțe
	Săruri de fier	Creșterea efectelor fierului	Experimental s-a dovedit creșterea concentrației fierului hepatic
	Uricozurice	Diminuarea excreției urinare a oxipurinelor	Antagonism

Scanned with OKEN Scanner

fiind redusă față de tumorile epiteliale, cu intensitate mică a proliferărilor celulare.

Substanțele citostatice se clasifică după mecanismul prin care acționează. Astfel, unele substanțe acționează prin mecanism chimic, în timp ce altele prin modificări metabolice generale (hormoni androgeni, estrogeni, corticoizi). Agenții citostatici care acționează prin mecanism chimic pot afecta metabolismul proteic (substanțe alchilante: ciclofosfamida, thio-tepa, IOB 82, busulfan, clorambucil etc.) sau pot interfera alte procese metabolice (antimetaboliți: mercaptopurina, metotrexat, fluorouracil etc.).

Probleme deosebit de importante ridică corelația citostaticelor cu diferite substanțe utilizate în anesteziologie. Se știe că, în prezent, se obțin rezultate bune în tratamentul diferitelor tipuri de tumori printr-o terapie complexă, care asociază excizia chirurgicală cu radio- și chimioterapia. Substanțele citostatice au efecte inhibitoare mai ales asupra celulelor cu potențial ridicat de multiplicare. „Boala citostatică", declanșată de aceste substanțe, se manifestă prin tulburări imediate (grețuri, vărsături, stimulare a SNC) și prin simptome tardive, care apar după o latență de 5—12 zile. Acestea se manifestă prin tulburări hematologice (limfopenie, granulocitopenie, trombopenie, anemie, hipocoagulabilitate), apariția relativ ușoară a infecțiilor, tulburări digestive, insuficiență suprarenală etc. În cazurile cînd se pune problema efectuării unei intervenții chirurgicale la un bolnav tratat în prealabil cu citostatice trebuie să se țină seama de faptul că „boala citostatică" determină diminuarea rezistenței generale a organismului, care va suporta mai greu, atît substanțele utilizate în anestezie, cît și operația și perioada postoperatorie. De aceea, la astfel de bolnavi se va face narcoza cu protoxid de azot, halotan, barbiturice, după o preanestezie cu levomepromazină, petidină. Rezultate foarte bune s-au obținut cu neuroleptanalgezia. Insuficiența suprarenală care se poate manifesta în perioada pre- sau postoperatorie se tratează cu corticosteroizi injectabili. Deprimarea respiratorie poate apărea imediat postoperator, ca urmare a resorbției citostaticelor introduse la nivelul plăgii. Acest risc este mai mare dacă se introduc intraoperator și unele antibiotice și dacă bolnavul a fost curarizat. În aceste cazuri, analepticele sînt ineficace, fiind necesară respirația controlată. Alte accidente care pot apărea la astfel de bolnavi (vărsături, icter etc.) pun serioase probleme de etiologie și tratament.

3.15. Hormoni și antagoniști hormonali

3.15.1. Asocieri ale corticosteroizilor, hormonilor sexuali și substanțelor anabolizante

Corticosteroizii prescriși în mod curent sînt: cortizonul, hidrocortizonul (acetat și hemisuccinat), prednisonul, prednisolonul și dexametasonul. De asemenea se folosesc preparate de ACTH (simplu și retard), cu acțiuni asemănătoare corticoizilor.

Scanned with OKEN Scanner

Dintre estrogeni, în terapeutică se utilizează în prezent mai ales două grupe de substanţe: naturale şi sintetice. Estrogenii naturali sînt derivaţi de ciclopentanperhidrofenantren.

Substanţele utilizate sînt: estrona (foliculina), considerată substanţă standard pentru estrogeni, 17-estradiol (dihidrofoliculina), cel mai activ estrogen natural, de 7—10 ori mai activ decît estrona şi estriolul, care are acţiune de 10 ori mai slabă decît estrona.

Estrogenii sintetici derivă de la difeniletilenă (stilbenă). Substanţe mai cunoscute sînt dietilstilbestrolul (dioxidietilstilben) şi hexestrolul (Sintofolin).

Hormonii gestageni (substanţe progestative, progestine) influenţează pregătirea mucoasei uterine pentru nidaţie şi menţinerea ovulului fecundat după nidaţie. Se cunosc substanţe naturale (progesteronul) şi semisintetice, derivaţi de androsten (etisteron) şi de estran (noretisteron, noretinodrel).

Adrogenii sînt hormoni naturali sau substanţe semisintetice care influenţează dezvoltarea şi menţinerea caracterelor sexuale primare şi secundare masculine. Androgenii naturali sînt androsteronul şi testosteronul, ultimul cu acţiune de 6—8 ori mai intensă decît primul.

Strîns legate de androgeni sînt anabolizantele, substanţe care stimulează îndeosebi metabolismul proteic. Androgenii au efect anabolic în tot cursul vieţii, în timp ce hormonul somatotrop şi cei tiroidieni au acest efect mai ales în perioada de creştere. Estrogenii sînt anabolizanţi în doze mici şi catabolizanţi în doze mari. Anabolizantele utilizate în terapeutică derivă de la doi hormoni naturali, testosteronul (androastenolon) şi dihidrotestosteronul (androstanolon).

După cum se ştie, corticosteroizii au indicaţii terapeutice multiple datorită efectelor farmacodinamice complexe şi de mare intensitate pe care le posedă. În cele mai multe cazuri, corticosterozii se administrează asociaţi cu alte medicamente, cu acţiuni proprii foarte diferite, dar care pot interfera cu efectele hormonilor.

Am prezentat în altă parte aspectele legate de utilizarea corticosteroizilor la bolnavi chirurgicali.

Printre efectele metabolice ale corticosteroizilor menţionăm în primul rînd acţiunea hiperglicemiantă, ca urmare a favorizării gluconeogenezei şi diminuării utilizării glucozei. Administrarea glucocorticoizilor poate evidenţia un diabet latent sau agrava un diabet evident. Substanţele scad toleranţa la glucoză şi o măresc la insulină. În principiu, glucocorticoizii sînt contraindicaţi la diabetici, iar în cazul în care utilizarea lor este absolut necesară se vor adapta dozele corespunzătoare de insulină.

Corticosteroizii favorizează catabolismul proteic, determinînd — printre altele — osteoporoză, fragilitate capilară. Pentru a anihila cel puţin parţial această acţiune, administrarea prelungită a corticosteroizilor va fi asociată cu anabolizante.

Corticosteroizii produc retenţia apei şi sodiului, efect care la bolnavii cu însuficienţă cardiacă poate duce la agravarea evoluţiei. Retenţia hidro-salină produce diminuarea diurezei, edeme, creştere ponderală, hipertensiune. De aceea, corticosteroizii sînt contraindicaţi în insuficienţa cardiacă

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 41

Interacţiunile hormonilor corticosteroizi

Substanţele	Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
Corticosteroizi	Barbiturice	Diminuarea efectelor corticosteroizilor	Inducţia enzimatică
	Fenitoină	Diminuarea efectelor hidrocortizonului	Fenitoina produce inducţia enzimelor care metabolizează fenitoina
	Salicilaţi	Accentuarea efectelor adverse digestive	Sinergism
	Antiacide	Diminuarea efectelor adverse digestive ale corticosteroizilor (hiperaciditate gastrică, ulcer)	Neutralizarea hiperacidităţii prin reacţii chimice de dublu schimb
	Anticoagulante de sinteză	Efecte variabile	Vezi textul
	Diuretice	Accentuarea efectului hipokaliemiant	Sinergism
	Hipoglicemiante	Diminuarea efectului hipoglicemiant	Corticosteroizii pot produce hiperglicemie
	Antihistaminice	Diminuarea efectelor hidrocortizonului	Inducţie enzimatică

şi hipertensiunea arterială. În cazuri extreme, care impun utilizarea acestor hormoni, se vor mări dozele de tonice cardiace sau de antihipertensive.

Întrucît corticosteroizii determină eliminarea crescută a potasiului, în tratamentul de durată cu aceşti hormoni se previne hipopotasemia prin administrarea de săruri de potasiu (2—4 g/zi).

Corticoizii pot stimula SNC, producînd printre alte efecte, scăderea pragului convulsivant. În cazul asocierii cu anticonvulsivante, dozele acestor medicamente trebuie mărite corespunzător.

Corticoizii sînt cunoscuţi că favorizează tromboza venoasă. La unii bolnavi cu ateroscleroză în puseu tromboflebitic evolutiv, la care heparina şi antivitaminele K nu inhibă trombofilia, se observă o creştere marcată a fibrinogenului plasmatic şi a fracţiunii α_2 din glucidogramă. Reducînd hiperfibrinemia şi hiperglobulinemia α_2, corticosteroizii completează în cîteva zile acţiunea anticoagulantelor. În acest scop se administrează zilnic 20—30 mg prednison (D'Eshougues, 1962).

Scanned with OKEN Scanner

Glucocorticoizii stimulează secreţia gastrică şi pot produce fenomene de gastrită cu arsuri sau dureri epigastrice ori redeschiderea ulcerelor cicatrizate. Cînd apar fenomene adverse gastrice în timpul tratamentului cu corticozi se asociază substanţe antiacide. În legătură cu acest efect este interesant de amintit că şobolanii femele neînsărcinate, tratate cu prednisolon (25 mg/kilocorp s.c. pe zi) timp de 4 zile, fac ulcere gastrice. Procentul ulcerelor este redus la jumătate la animalele tratate în timpul sarcinii sau în perioada de lactaţie, fapt ce ne face să credem că hormonii ovarieni ar fi implicaţi în diminuarea efectului ulcerigen al corticosteroizilor (Kelly şi Robert, 1969).

Ca şi pentru alte substanţe, fenomenul inducţiei enzimatice este cunoscut şi la hormoni. Se ştie că, experimental, fenobarbitalul şi unele pesticide stimulează metabolismul glucocorticoizilor, estrogenilor, gestagenilor şi androgenilor, diminuînd efectele farmacodinamice ale acestor steroizi. La om, fenobarbitalul, fenitoina şi fenilbutazona stimulează 6—β—hidroxilarea steroizilor. La doi bolnavi cu sindrom Cushing, nivelul plasmatic al 17-hidroxisteroizilor a fost semnificativ diminuat prin tratament cu fenitoină (Prescot, 1969).

O relaţie interesantă a fost descrisă între ciclofosfamidă şi prednisolon. Se ştie că ciclofosfamida este metabolizată în ficat, rezultînd un intermediar cu acţiune alchilantă intensă. La şobolan, această metabolizare a ciclofosfamidei este inhibată de prednisolon, ceea ce duce la diminuarea efectului citostatic. Nu este exclusă existenţa acestei relaţii şi la om.

Din altă grupă de medicamente menţionăm că biotransformarea nortriptilinei este diminuată la om, la cîine şi în ficat perfuzat de şobolan, prin asociere cu hidrocortizonul sau testosteronul.

Referitor la estrogeni, menţionăm efectul complex, sinergic, dar şi antagonist, realizat prin asocierea estradiolului cu testosteron (în preparatul Estrotest). În faza hipofoliculinică a climacteriului la femei, asocierea menţionată produce inhibiţia secreţiei gonadotrofinelor hipofizare şi restabilirea echilibrului neurovegetativ, cu înlăturarea sau diminuarea diferitelor tulburări circulatorii, nervos-centrale etc.

După administrarea estrogenilor poate apărea uneori evident efectul lor hipoglicemiant. În cazul administrării concomitente a unor substanţe care scad nivelul glicemiei este necesar a face corecturile respective de doze.

În ceea ce priveşte gestagenii, asocierea terapeutică cea mai cunoscută este aceea a progesteronului cu testosteronul (produsul Lutestan), care are ca efect inhibiţia secreţiei gonadotrofinelor hipofizare şi protecţia mucoasei uterine faţă de estrogeni. Asocierea produce efecte favorabile în hiperfoliculinemii.

Cunoscîndu-se acţiunea progestativelor, de inhibiţie, a ovulaţiei, s-a preconizat utilizarea lor pentru efect contraceptiv. Au fost semnalate însă numeroase efecte secundare. Astfel, Grasset (1966), după ce a raportat un caz de embolie pulmonară la o femeie căreia i s-a administrat 2 luni un norsteroid, a reunit 45 de cazuri similare, descrise în literatură. Este remarcat faptul că în aceste accidente se întîlneşte constant asocierea unui norsteroid progestativ (de obicei noretinodrel) cu un estrogen.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 42

Interacţiunile hormonilor esterogeni, gestageni, androgeni şi substanţelor anabolizante

Substanţele	Medicamentele asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
Progestative de semisinteză	Anticoagulante	Diminuarea efectului anticoagulant	
Esterogeni şi gestageni (în general)	Hipoglicemiante	Diminuarea efectului hipoglicemiant	—
	Fenobarbital	Diminuarea efectului esterogen/gestagen	Inducţie enzimatică
Testosteron	Fenobarbital	Diminuarea efectelor testosteronului	Inducţie enzimatică
Anabolizante (în general)	Oxifenbutazona	Accentuarea efectelor oxifenbutazonei	Creşterea nivelului plasmatic al oxifenbutazonei
	Anticoagulante de sinteză	Accentuarea efectului anticoagulant	—

Progestativele de sinteză măresc adezivitatea plachetelor, putînd favoriza apariţia de flebite sau alte accidente vasculare (embolii pulmonare, cerebrale, mai rar tromboză coronariană). S-a arătat că tratamentul sclerozant al varicelor la femei care primesc contraceptive orale poate duce la embolie pulmonară fatală. Cunoscînd aceste efecte, se va evita asocierea cu substanţe coagulante sau sclerozante, iar în cazul administrării concomitente cu anticoagulante, dozele acestora vor trebui mărite.

Progestativele de sinteză administrate prelungit pot produce modificări patologice ale unor teste funcţionale hepatice, fapt pentru care trebuie evitată asocierea acestor substanţe cu medicamente cunoscute pentru tropismul toxic hepatic.

Metabolizarea unor medicamente poate fi influenţată de steroizii gestageni. Astfel, s-a observat că meperidina şi promazina se excretă în proporţii mai mari sub formă nemodificată la femei gravide şi la cele care primesc simultan progestative de sinteză. Aceste observaţii sugerează un efect inhibitor al gestagenilor asupra enzimelor implicate în biotransformarea substanţelor menţionate.

Printre alte efecte ale androgenilor, menţionăm pe cel de stimulare a măduvei hematoformatoare. Asocierea de testosteron (40—50 mg/zi) cu un corticoid este urmată de rezultate pozitive în tratamentul aplaziilor medulare. Alţi autori înlocuiesc testosteronul cu metenolon (primobolan), în doze de 100 mg de 2—3 ori pe săptămînă i.m. sau 1—3 mg/kilocorp/zi pe cale orală. Tratamentul trebuie continuat minimum 4 luni în aplazii medulare idiopatice şi 2 luni în alte tipuri. Anemia dispare în 6—8 săptămîni. Ameliorarea în seria albă şi trombocite este mai lentă şi mai puţin constantă.

Scanned with OKEN Scanner

3.15.2. Asocieri ale insulinei şi antidiabeticelor de sinteză

Insulina este un hormon cu structură polipeptidică secretat de celulele β ale pancreasului. În terapeutică se utilizează insulina obţinută prin extracţie din pancreasul de bou, porc, oaie. Produsul „Insulină", conţine substanţă amorfă, în soluţie la pH 2,5—3,5 cu acţiune de 6—8 ore, iar produsul „Insulin lente" conţine complexul zinc-insulină, suspensie la pH 7,1—7,5, cu acţiune de 12—24 de ore.

Antidiabeticele de sinteză, utilizate în prezent în terapeutică, derivă de la două structuri chimice de bază: sulfoniluree (denumite şi sulfamide hipoglicemiante) şi biguanidine. Dintre derivaţii de sulfoniluree se folosesc mai ales: tolbutamida, clorpropamida, tolciclamida. Biguanidinele cele mai utilizate sînt metforminul şi fenforminul.

În terapeutica diabetului este de mare importanţă individualizarea tratamentului, dieta şi dozarea atentă a medicamentelor antidiabetice. În cazul asocierii antidiabeticelor cu alte medicamente trebuie cunoscute toate interrelaţiile posibile, întrucît creşterea concentraţiei sanguine a formei active a antidiabeticelor — ca urmare a deplasării din legătura lor cu proteinele plasmatice, a inhibării metabolizării sau eliminării lor — potenţează efectul lor hipoglicemiant, putînd apărea accidente, uneori grave.

În ceea ce priveşte insulina, se ştie că acţiunea ei hipoglicemiantă declanşează intrarea în funcţie a mecanismelor fiziologice compensatoare, hiperglicemiante, care au tendinţe de a readuce valorile glicemiei la normal. Componenta cea mai rapidă a acestor mecanisme este veriga vegetativă, simpatică, avînd ca mediator chimic adrenalina. Cunoscînd acest fapt, se înţelege că asocierea insulinei cu substanţe care împiedică declanşarea mecanismelor hiperglicemiante va accentua hipoglicemia insulinică şi îi va prelungi durata. Printre aceste substanţe citǎm adrenoliticele (care blochează receptorii adrenergici, implicaţi în procesele metabolice controlate de simpatic), reserpina (care goleşte rezervele de catecolamine), ganglioplegicele (care blochează impulsurile vegetative pe căile nervoase eferente). În legătură cu aceste interacţiuni trebuie subliniat că blocantele adrenergice potenţează acţiunea hipoglicemiantă a tuturor antidiabeticelor, nu numai pe cea a insulinei.

Hipoglicemiantele orale au interacţiuni importante în diferitele faze ale farmacocineticii.

Fenilbutazona şi sulfafenazolul, substanţe cu afinitate pentru proteinele plasmatice, măresc legarea tolbutamidei şi prelungesc semiviaţa ei de la 4 la 17 ore. În consecinţă, în cazul unor astfel de asocieri trebuie redusă doza de tolbutamidă. Sulfamidele cu acţiune de lungă durată au afinitate mai mare pentru proteine, nu interacţionează cu derivaţii de sulfoniluree (Christensen şi colab., 1963).

Fenilbutazona, sulfafenazona, dicumarolul (Hansen, 1966), feniramidolul diminuează metabolizarea tolbutamidei, mărind efectul ei hipoglicemiant la om. Brook şi colab. (1968), lucrînd pe voluntari normali, a administrat tolbutamidă (1,08 g sare sodică i.v.) asociată cu probenecid (500 mg de 3 ori

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 43

Interacţiunile medicamentelor hipoglicemiante

Substanţele	Medicamentele asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
Hipoglicemiante (în general; insulină şi antidiabetice de sinteză)	IMAO	Accentuarea efectului hipoglicemiant	—
	Propranolol Alcaloizi din secara cornută	Accentuarea efectului hipoglicemiant	Blocarea efectelor compensatoare simpatice (hiperglicemiante)
	Acid nicotinic. Saluretice. Corticosteroizi Esterogeni Progestative de sinteză	Diminuarea efectului hipoglicemiant	Acţiune hiperglicemiantă proprie a substanţelor respective
Derivaţi de sulfoniluree	Barbiturice Alte hipnotice şi sedative	Accentuarea şi prelungirea efectului deprimant asupra SNC	—
	Fenilbutazona. Oxifenbutazona	Accentuarea efectului hipoglicemiant	Deplasarea hipoglicemiantelor de pe proteinele plasmatice; interferarea cu excreţia unor metaboliţi activi ai hipoglicemiantelor
	Salicilaţi	Accentuarea efectului hipoglicemiant	Deplasarea de pe proteinele plasmatice
	Sulfamide	Accentuarea efectului hipoglicemiant	Deplasare de pe proteinele plasmatice
	Probenecid Sulfinpirazona	Accentuarea efectului hipoglicemiant	—
	Insulină Derivaţi de biguanidină	Accentuarea efectului hipoglicemiant	Sinergism
	Anticoagulante de sinteză	Accentuarea efectului hipoglicemiant	Inhibiţia metabolizării derivaţilor de sulfoniluree
	Clofibrat	Accentuarea efectului hipoglicemiant	Inhibiţia metabolizării

Scanned with OKEN Scanner

pe zi, oral, timp de 4 zile). Determinînd conținutul tolbutamidei în ser, autorii au arătat că probenecidul nu a influențat metabolizarea tolbutamidei.

În același sens, Harvey și Schrogie (1967) au arătat că după administrarea i.v. de tolbutamidă sodică (1,08 g) la oameni sănătoși, semiviața biologică a substanței este de 7 ore. La subiecți tratați cu feniramidol (derivat de fenilpiridilaminoetanol, cu acțiune analgezică și miorelaxantă) în doză de 400 mg de 3 ori pe zi, oral, timp de 4 zile înainte de injectarea tolbutamidei, semiviața acesteia a fost de 18 ore. După bishidroxicumarină (dicumarol), în doză de 50 mg/zi, oral, timp de o săptămînă, semiviața tolbutamidei a crescut la 24 de ore. Feniramidolul și bishidroxicumarina inhibă metabolizarea tolbutamidei la om.

Interacțiuni asemănătoare au fost descrise pentru clorpropamidă. Astfel, potrivit relatărilor lui Kristensen și Hansen, concentrația sanguină a clorpropamidei este mult crescută prin administrarea concomitentă cu dicumarol. Semiviața biologică a clorpropamidei crește de la 40 la 90 de ore, acțiunea ei hipoglicemiantă în aceste condiții fiind mult accentuată. Efecte asemănătoare asupra hipoglicemiei prin clorpropamidă au fost descrise pentru fenilbutazonă (Dalgas și colab., 1965) și pentru alți derivați de pirazol (Kaindl și colab., 1965).

Datele citate dovedesc că, dintre anticoagulante, numai derivații de cumarină potențează efectul hipoglicemiant al sulfonilureelor. Derivații de indandionă nu au această proprietate. De aceea, cînd este necesară asocierea celor două tipuri de medicamente se recomandă indandionele.

Puchulu și colab. (1968) au descris acțiunea unei asocieri de antidiabetice orale la 45 de bolnavi diabetici. Asocierea era formată din clorpropamidă (250 mg), fenformină (25 mg) și heparinoid duodenal (Asclerol, 40 mg). Rezultate satisfăcătoare au fost obținute la 71% din bolnavi, la care valorile medii ale diminuării glicemiei au fost semnificative. Efectele au fost slabe la bolnavi cu cetoză sau și comă în antecedente. Asocierea nu a modificat colesterolemia și greutatea corporală. Printre efectele secundare autorii au remarcat reacții de tip antabuz (22%) și hipoglicemie tranzitorie (2 cazuri).

Printre medicamentele care influențează metabolismul glucidic amintim că salicilații potențează acțiunea hipoglicemiantă a sulfamidelor antidiabetice (Wishinsky, 1962). Mecanismul este complex. Se știe că salicilații au acțiune hipoglicemiantă proprie, asocierea menționată realizînd deci un efect aditiv. În plus, salicilații deplasează derivații de sulfoniluree din legătura lor cu proteinele plasmatice.

Antidiabeticele orale au efect de tip antabuz cînd sînt asociate cu alcoolul. Dar, în timp ce acest efect este relativ rar la tolbutamidă, apare la aproximativ 10% din persoanele care primesc concomitent clorpropamidă (Diabinese) și alcool.

Alcoolul și sulfonilureele sînt metabolizate prin procese oxidative probabil comune. Asocierea celor două substanțe este urmată de inhibarea metabolizării și întîrzierea eliminării tolbutamidei (Nelson, 1962). Această interacțiune poate explica (împreună cu efectul de tip antabuz) slaba toleranță pentru alcool a persoanelor care primesc tolbutamidă.

Spre deosebire de aspectele menționate anterior, unele medicamente acționează antagonist față de antidiabetice, necesitînd doze mai mari din aceste

Scanned with OKEN Scanner

substanţe pentru a controla eficient nivelul glicemiei. Astfel, diureticele tiazidice, furosemidul, corticosteroizii şi clortalidonul influenţează metabolismul glucidic. Aceste substanţe pot face evident un diabet latent sau pot agrava un diabet manifest. Administrarea lor împreună cu antidiabetice va fi însoţită de diminuarea eficienţei acestora din urmă. De fapt tratamentul diabeticelor cu astfel de substanţe necesită multă prudenţă, în unele cazuri ele fiind chiar contraindicate. Cînd asocierea nu poate fi evitată, trebuie mărite corespunzător dozele de antidiabetice.

3.15.3. Asocieri ale hormonilor tiroidieni şi substanţelor antitiroidiene

Terapeutica foloseşte produsul Tiroidă, care conţine pulbere de glandă tiroidă cu hormonul principal, tiroxina şi produsul Tiroton, conţinînd liotironină, hormon tiroidian obţinut şi pe cale de sinteză.

Dintre antitiroidienele de sinteză cele mai mult utilizate sînt substanţele derivate de tiouracil (de exemplu metiltiouracil).

Printre interrelaţiile hormonilor tiroidieni sînt importante cele cu insulina. Acţiunea insulinei asupra utilizării periferice a glucozei este întărită de hormonii tiroidieni atît *in vitro*, cît şi *in vivo* (Hagen, 1960).

Sensibilitatea la tolbutamidă pare normală sau mărită în caz de hipertiroidie (Kaplan N. M., 1961) sau la subiecţi normali trataţi cu hormoni tiroidieni (Danowski şi colab., 1964).

Hormonii tiroidieni accelerează degradarea tisulară a insulinei (Elgee şi Williams, 1955).

La hipertiroidieni, proba hiperglicemiei provocate pe cale bucală arată de obicei un răspuns insulinic relativ insuficient (Woeber şi colab., 1966), bolnavii respectivi prezentînd o curbă hiperglicemică cu aspect normal după tratamentul cu guanetidină.

În ceea ce priveşte substanţele antitiroidiene, se ştie că unele medicamente utilizate pentru alte efecte terapeutice au ca acţiune secundară diminuarea activităţii tiroidei. Amintim printre acestea: PAS, sulfamidele în general şi cele hipoglicemiante în special, acetazolamida etc. Trebuie să se ţină seama de aceste efecte, întrucît, în cazul asocierilor, rezultă o sumare a acţiunilor antitiroidiene. Pe de altă parte, toate aceste substanţe deprimă activitatea măduvei hematoformatoare, mai ales pe seria albă, efect întîlnit şi la antitiroidienele propriu-zise, fapt pentru care, în cazul asocierii lor este necesar a urmări atent evoluţia leucogramei.

Interesant este şi efectul fenazonei asupra tiroidei. Pasternak şi colab. (1969) au cercetat acţiunea antitiroidiană a fenazonei şi interacţiunea ei cu diferite doze de iod la şobolan. Doze de fenazonă de peste 200 mg/100 g produc inhibiţia acută a funcţiei tiroidiene, cu scăderea fixării I^{131} în glandă, creşterea raportului mono/diiodtirozină şi scăderea proporţiei de iod radioac-

tiv în iodotironine. Doze de fenazonă şi iod care au efect mic sau sînt lipsite de efect asupra funcţiei tiroidiene cînd sînt administrate izolat, acţionează sinergic şi produc inhibiţie intensă tiroidiană la administrarea în asociere.

TABELUL 44

Interacţiunile hormonilor tiroidieni

Substanţele	Medicamente asociate	Efectele asocierii	Mecanismul
Hormoni tiroidieni şi preparate de tiroidă	Antidepresive triciclice	Accentuarea efectelor ambelor tipuri de medicamente	Sinergism
	Simpatomimetice	Accentuarea efectelor asupra SNC şi aparatului cardio-vascular	Sinergism
	Simpatolitice	Diminuarea efectelor vegetative ale hormonilor tiroidieni	Antagonism
	Barbiturice Digitalice	Efectele acestor substanţe sînt diminuate de hormoni tiroidieni	Antagonism prin efectul stimulator al hormonilor tiroidieni asupra SNC şi miocardului
	Anticoagulante	Accentuarea efectului anticoagulant	—
Antitiroidiene	Ac. p-aminosalicilic (PAS) Sulfamide Acetazolamida	Posibilă accentuarea efectului antitiroidian	Sinergism; substanţele respective au efect propriu inhibitor asupra tiroidei
	Deprimante ale măduvei leucoformatoare	Posibilă accentuarea efectului inhibitor medular	Sinergism

Şi derivaţii de fenotiazină au acţiune antitiroidiană. Clorpromazina diminuează I^{131} în tiroidă şi conţinutul hormonal al glandei. Substanţa ar exercita o inhibiţie disociată asupra tireostimulinei, interesînd mai ales funcţia sa metabolică şi mai puţin funcţia de creştere celulară (Milcu şi colab., 1957). Administrarea prealabilă a clorpromazinei favorizează acţiunea antitiroidienelor de sinteză.

În cadrul interacţiunilor hormonilor tiroidieni s-a acordat atenţie substanţelor adrenolitice, cunoscînd originea şi structura apropiată a acestora cu mediatorii chimici simpatici, ca şi unele efecte asemănătoare. Blocarea com-

Scanned with OKEN Scanner

binată a receptorilor α și β-adrenergici a fost realizată de Stont și colab. (1969), care au tratat 8 bolnavi hipertiroidieni cu Inderal (4,6—10,3 mg/kilocorp/zi) asociat cu fenoxibenzamină (0,44—0,82 mg/kilocorp/zi). Durata medie a tratamentului a fost de 71 de zile. Autorii au constatat atenuarea scăderii greutății corporale și a consumului de oxigen și ameliorarea unor simptome clinice ale tireotoxicozei. Tratamentul nu a influențat lipidele serice și testele funcționale tiroidiene.

S-au observat și alte aspecte interesante privind relațiile hormonilor tiroidieni. În timpul terapiei de substituție cu astfel de hormoni la bolnavi hipotiroidieni, dozele de barbiturice sau de digitalice necesare pentru obținerea efectelor clasice sînt mai mari decît cele obișnuite (Doherty și Perkins, 1966). În schimb, același tratament substitutiv implică utilizarea unor doze mai mici de anticoagulante decît cele medii, terapeutice (Lowenthal și Fisher, 1957).

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. ADNITT P. I.: *Diabetes*, 1967, *17*, 628.
2. AGGELER P. M., O'REILLY R. A.: *Thromb. Diath. Haemorrh. Suppl.*, 1966, *21*, 227.
3. ALLEN G. S., RAND M. J.: J. Pharm. Pharmacol., 1969, *21*, 317.
4. ALONSO VERRI R., GRAEFF F. G., CORRADO A. P.: *Int. Neuro-Pharmacol.*, 1968, *7*, 283.
5. ANGIBEAUD P., BUCHEL L., JEANNE LÉVY: *Anesth. Analg.*, 1956, *13*, 848.
6. ANICIKOV G. V., BELENKII M.L.: Ucebnik farmakologii, Moskova, Medghiz, 1954.
7. ANTLITZ A. M., MEAD J A., TOLENTINO M. A.: *Curr. Ther. Res.*, 1968, *10*, 501.
8. ANTLITZ A. M., TOLENTINO M., KOSAI M. F.: *Curr. Therap. Res.*, 1968, 10, 70.
9. ANTON A. H.: *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1968, *129*, 282.
10. ARDIZZONE F., BORRONI V., GALATULAS I., KLINGER R., LAVENEZIANA D.: *AHI Accad. Med. Lombarda*, 1967, *22*, 32.
11. ARROYO H.: *Pr. méd.*, 1966, *74*, 1 764.
12. AUQUIER L.: *Thér.*, 1963, *18*, 1 111.
13. BACQ Z. M.: Pharmakodynamie biochimique, Paris, Masson, 1965.
14. BALŞ M. G.: Antibioticele, ed. II, Ed. medicală, Bucureşti, 1965.
15. BARAKA A.: *Brit. J. Annesth.*, 1968, *40*, 602.
16. BAYSAL F.: *Turk. Hij. Teer. Biyol Derg.*, 1968, 28, 143.
17. BEAUBIEN I., KRISTOF F. E., SCHMANN H. E., BAN T.A.: *Curr. Therap. Res.*, 1968, *10*, 231.
18. BERGER J. E., MOKLER C. M.: *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1969, *165*, 242.
19. BESSER G. M., STEINBERG H.: *Thérapie*, 1967, *22*, 977.
20. BESTERMAN E. M. M., FRIEDLANDER D. H, POSTGRAD M. J.: 1965, *41*, 526.
21. BLUMBERG A., KLEIN D. F.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1969, *10*, 350.
22. BOISSIER J. R., GIUDICELLI J. F., VIARS P., LARNO G.: *Thér.*, 1968, *23*, 827.
23. BONYARD P., KLEIN M.: *Trav. Soc. Pharm. Montpellier*, 1968, 28, 27.
24. BOTTING R. M., BURDEN D.: *J. Pharm. Pharmacol.*, 1969, *21*, 401.
25. BOURGET P.: Les accidents thérapeutiques, Hachette, Paris, 1967.
26. BOUR H.: *Rev. prat.*, 1965, *15*, 1 299.
27. BOUVIER J. B., THÉNOT A., MOLIMARD R.: *Rev. prat.*, 1963, *13*, 4 017.
28. BOYADJIAN N.: *c. r. soc. Biol.*, 1961, *155*, 414.
29. BOYD D. L., WILLIAMS J V.: *Amer. J. Cardiol.*, 1969, *23*, 712.
30. British Committee on Safety of Drugs, *Lancet*, 1967, *2*, 552.
31. BRODIE B.B.: *J. Amer. Med. Ass.*, 1967, *202*, 600.
32. BRODIE B. B.: *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1965, *58*, 94.
33. BRODSKII E. J.: *Antibiotikii*, 1969, *14*, 365.
34. BROOK R., SCHROGIE J. J., SOLOMON H.: *Clin. Pharmacol. Therap.*, 1968, *9*, 314.
35. BÜCH H. ŞI COLAB.: *Biochem. Pharmacol.*, 1967, *16*, 1 585.
36. BUCHEL L., JEANNE LÉVY: *Thér.*, 1963, *18*, 1 015.
37. BUN-HOI N.P., TON THAT HOI, T. HUYNH: *C.R. Acad. Sci. Paris*, Ser. D., 1969, *268*, 1 401.
38. BURNS J. J., CONNEY A. H.: *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1965, *58*, 955.
39. BURTON R. M., SALVADOR R. A., GOLDIN A., HUMPHREY S. R.: *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1960, *128*, 253.

Scanned with OKEN Scanner

185. LOCKETT M.: *Brit. Med., J.* 1965, *1*, 921.
186. LOH H. H., FU-HSIUNG SHIEN, LEONG WAY E.: *Biochem. Pharmacol.* 1969, *18*, 2 711.
187. LOUBATIÈRES A., BONYARD P., KLEIN M.: *C. R. Soc. Biol.*, 1965, *159*, 953.
188. LOWENTHAL I., FISCHER L. M.: *Experimentia*, 1957, *13*, 253.
189. LOWN B. şi Colab.: *Circulation*, 1961, *24*, 1 185.
190. LOWNEY J. F., CEDARLEAF CH. B.: *Curr. Ther., Res.*, 1969, *11*, 271.
191. MAC DONALD M. G.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1969, *10*, 80.
192 MARCU C., MANUCHIAN M.: *Farmacologie, Ed. did. şi ped.*, Bucureşti, 1969.
193. MARCU C., MANOLESCU EM.: în vol. Progrese recente în terapeutica medicală, Ed. med., Bucureşti, 1965.
194. MEZEL P., BUSH M. T.: *Biochem Pharmacol.*, 1969, *18*, 579.
195 MIACHON S., RENOL L.: *Bull. trav. Soc. Pharm. Lyon*, 1968, *11* 153.
196. MIELENS Z. E., DROBECK H., ROZITIS J., SAUSONE V. J.: *J. Pharm. Pharmacol.*, 1968, *20*, 567.
197. MILCU ŞT., NEGOESCU I., PETRESCU C., LUPULESCU A., CUCU F.: *Ann. Endocrinol.*, 1957, *18*, 902.
198 MILLER R. D., WAY W. L., KATZUNG G. B.: *Anesthesiology*, 1967, *28*, 1 036.
199. MILOSEVIĆ M. P: *Acta med. Jugosl.*, 1959, *13*, 76.
200. MITOMA C., LOMBROZO L., LE VALLEY S., DEHN F.: *Arch. Biochem., Biophis.*, 1969, *134*, 434.
201. MOORE J., DUNDEE J. W.: *Br. J. Anaesth.*, 1961, *33*, 3.
202 MOORE J. I., SWAIN H.: *J. Pharm. exp. Ther.*, 1960, *128*, 243.
203. MORRELLI H. F., MELMON K. L.: *Calif. Med.*, 1968, *109*, 380.
204. MORRIS R., GIESECKE JR. A. H.: *Sth. med. J.*, 1968, *61*, 25.
205 NAIMAN J. G., MARTIN JR. J. D.: *J. Surg. Res.*, 1967, *7*, 199.
206 NEAL M. J.: *Br. J. Pharmac. Chem.*, 1965, *24*, 170.
207 NELSON E.: *Nature*, 1962, *193*, 76.
208. NICULESCU GH., MANOLESCU EM., CRISTEA ELENA, MURGU LUCIA, ENEA CRISTINEL, FARMACODINAMIE, ED. did. şi ped. Bucureşti, 1965.
209. NICULESCU GH., MANOLESCU EM., POPESCU E.: Practica terapiei medicamentoase, Ed. med., Bucureşti, 1966.
210. NISWANDER K. R.: *Obstet. Gynecol.*, 1969, *34*, 62.
211. NITTI V., NINNI A.: *Arch. Tisiol*, 1967, *22*, 871.
212. NITTI V., NINNI A., NATALI P.,: *Arch. Tisiol.*, 1967, *22*, 859.
213. OAKLEY D. P., LAUTCH H.: *Lancet*, 1963, *2*, 1 231.
214 OLESEN O. V.: *Acta pharmac. Copenh.*, 1966, *24*, 317.
215. OLESEN O. V., JENSEN O. N.: *Dan. Med. Bull.*, 1969, *16*, 154.
216 ORVIS A. A., TAMAGUA I. G., EVANS J. M.: *Circulation*, 1958, *17*, 176.
217. PALMER H.: *Brit. Med. J.*, 1960, *2*, 944.
218. PANTUCK E., CONNEY A. H., KUNTZMAN R.: *Biochem. Pharmacol.* 1968, *17*, 144.
219. PASTERNAK D. P., SOCOLOV E. L., INGHAR S. H.: *Endocrinology*, 1969, *84*, 769.
220. PAYNE J. P., SENFIELD R. M.: *Brit. med. J.*, 1964, *1*, 603.
221. PAYNE J. P., ROWE G. G.: *Brit. J. Pharmacol.*, 1957, *12*, 457.
222 PFEIFER A. K., GALAMBOS E.: *Psychopharmacologia*, 1967, *11*, 130.
223 POLAK F.: *Z. Ges. Inn. Med.*, 1967, *82*, 375.
224. PRESCOTT L. F.: *Lancet*, 1969, *2*, 1 239.
225. PUCHULU F., MARŢI M. L., RUIZ M., BALIARDA R.: *Prensa Med. Argentina*, 1968, *55*, 216.
226 PYORALA K., RISTOLA P., MYLLYLA G.: *Ann. Med. Intern. Fenn.*, 1968, *57*, 157.
227. RAINES A., MOROS D., LEVITT B.: *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1968, *174*, 373.
228. REBER K., STUDER A.: *Thromb. Diath. Haemorrhag.*, 1965, *14*, 83.
229 O'REILLY R. A., AGGELER P. M.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1968, *128*, 1 080.
230 REUNING R. H., LEVY G.: *J. Pharm. Sci.*, 1968, *57*, 1 335.
231 ROBINSON D. S., MC. DONALD M. G.: *J Pharmacol. exp. Ther.*, 1966, *153*, 253.
232. RONCE J. C., BANNEN M. C., SMITH T. C.: *Clin. Pharmacol. Therap.*, 1969, *10*, 643.

INDEX AL SINONIMELOR

* denumirea comună internațională (D.C.i).
(r) produse ale industriei farmaceutice românești.
(s) produse farmaceutice importate, cuprinse în nomenclatorul aprobat de Ministerul Sănătății.

A

* Acenocumarol	Trombostop (r)
* Acetazolamida	Ederen (r)
* Acid p-aminosalicilic	P.A.S. (r)
* Acid p-aminobenzoic	Romavit (r)
Agozol (r)	* Prenilamina
Aldactone (s)	* Spironolactona
Algocalmin (r)	* Noramidopirina
Alindor (r)	* Fenilbutazona + Aminofenazona
* Amfetamina	Benzedrina (r)
* Aminofilin	Miofilin (r)
* Amobarbital	Dormital (r)
Antalcol (r)	* Disulfiram
Antideprin (r)	* Imipramina
* Azatioprina	Imuran (s)

B

Benzedrina (r)	* Amfetamina
* Bisacodil	Videx (s)
* Bromizoval	Bromoval (r)
Bromoval (r)	* Bromizoval
Bronhodilatin (r)	* Isoprenalina
* Butedrina	Vasculat (s)
* Butilscopolamina	Scobutil (r)

C

Calmotusin (r)	* Clofedianol
* Carbacol	Vasoperif (s)
Castrosid (r)	* Strofantozid K
Cedilanid (s)	* Lanatozid C
Centedrin (s)	* Metilfenidat
* Cetofenilbutazona	Ketazon (s)
* Ciclofosfamida	Clafen (r)
* Cicloserina	Tebemicina (r)
Clafen (r)	* Ciclofosfamida
* Clofedianol	Calmotusin (r)
* Clofibrat (r)	Etil p-clorfenoxi-izobutirat
* Clorambucil	Leukeran (s)
Clordelazin (r)	* Clorpromazina
* Clordiazepoxid	Napoton (r)
* Clorochina	Delagyl (s)
* Cloropiramina	Nilfan (r)
* Clorpromazina	Clordelazin (r), Plegomazin (s)
Cofedol (r)	* Erogotamina + Cafeina
Colimicina (s)	* Colistina

D

Delagyl (s)	* Clorochina
* Dexametasona	Superprednol (r)
* Dextran	Macrodex (s)
* Dihidrazinoftalazina	Hipopresol (r)
* Dihidrofoliculina	Estrolent (r)
* Diocctil sulfosuccinat	Sintolax (r)
Distilben (s)	* Dietilstilbestrol
* Disulfiram	Antalcol (r)
Dormital (r)	* Amobarbital

E

Etil p-clorfenoxi-izobutirat	* Clofibrat (r)
Ederen (r)	* Acetazolamida
Emetiral (r)	* Proclorperazina
Epontol (s)	* Propanidid
Ergomet (r)	* Ergometrina
* Ergometrina	Ergomet (r)
Estrolent (r)	* Dihidrofoliculina

Scanned with OKEN Scanner

Estrotest (r)	* Estradiol + testosteron
* Etionamida	Nizotin (r)

F

Fenazonă salicilică	Saldoren (r)
* Fenilbutazonă	Alindor (r)
* Fenilefrină	Neo-synephryne (s)
* Fitomenadionă (r)	Vitamina K (r)
Flaxedil (s)	* Galamină
Fluotan (s)	* Halotan
* Flurosemidă	Lasix (s)

G

* Galamină	Flaxedil (s)
Girostan (r)	* Thio-tepa
* Glutetimidă	Noxiron (s)

H

* Halotan	Fluotan (s)
Hexametilentetramină (s)	* Metenamină (r)
* Hexestrol	Sintofolin (r)
* Hialuronidază	Tilase (r)
* Hidroclorotiazid	Nefrix (r)
* Hidroxiclorochină	Plaquenil (s)
Hipazin (r)	* Reserpin + + dihidrazinoftalazină
Hipopresol (r)	* Dihidrazinoftalazină
Hiposerpil (r)	* Reserpină, Raunevril (r)

I

* Imipramină	Antideprin (r)
Imuran (s)	* Azatioprină
Inderal (s)	* Propranolol
Indocid (s)	* Indometacină
* Indometacină	Indocid (s)
* Isoprenalină	Bronhodilatin (r), Novodrin (s)

K

Ketazon (s)	* Cetofenilbutazonă

L

* Lanatozid C	Cedilanid (s)
Lasix (s)	* Furosemidă
* Levomeprazină	Nozinan (s)
* Leukeran (s)	* Clorambucil
* Lidocaină	Xilină (r)
* Liotironină	Tiroton (r)
Lutestan (r)	* Testosteron + progesteron

M

Macrodex (s)	* Dextran
Majeptil (s)	* Tioproperazină
* Metadonă	Sintalgon (r)
* Metenamină (r)	Hexametilentetramină
* Metilfenidat	Centedrin (s)
* Metoclopramidă	Primperan (s)
* Metoxifluran	Penthran (s)
Mialgin (r)	* Petidină, meperidină
Miofilin (r)	* Aminofilină
Miorelaxin (s)	* Succinilcolină, suxametoniu
Miostin (r)	* Neostigmină

N

* Nafazolină	Rinofug (r)
Napoton (r)	* Clordiazepoxid
Negamicină (r)	* Neomicin
Nefrix (r)	* Hidroclorotiazidă
Nematocton (r)	* Piperazină
* Neomicină	Negamicin (r)
Neopepulsan (s)	* Propantelină
Nesdonal (s)	* Tiopental
Neosynephrine (s)	* Fenilefrină
* Neostigmină	Miostin (r)
Neoxazol (r)	* Sulfafurazol
Nizotin (r)	* Etionamidă
Nozinan (s)	* Levomepromazină
* Noradrenalină	Norartrinal (r)
* Noramidopirin	Algocalmin (r)
Norartrinal (r)	* Noradrenalină
* Noscapină	Tusan (r)
Novodrin (s)	* Isoprenalină
Npxiron (s)	* Glutetimidă

O

* Oxitocină	Syntocinon (s)

Scanned with OKEN Scanner

P

PAS (r) — * Ac. p-amino-salicilic
Penthrane (s) — * Metoxifluran
* Petidină — Mialgin (r)
* Piperazină — Nematocton (r)
Plaquenil (s) — * Hidroxiclo-rochină
Plegomazin (s) — * Clorpromazină
* Prednisolon — Supercortisol (r)
* Prenilamină — Agozol (r)
Primperan (s) — * Metoclopramidă
* Procainamidă — Pronestyl (s)
* Proclorperazină — Emetiral (r)
* Promazin — Romtiazin (r)
* Propetazină — Romergan (r)
Pronestyl (s) — * Procainamidă
* Propanidid — Epontol (s)
* Propantelină — Neopepulsan (s)
* Propranolol — Inderal (s)

R

Raunevril (r) — * Reserpină
* Reserpină — Hiposerpil, Raunevril (r)
Reumacif (r) — * Salicilat de sodiu
Rinofug (r) — * Nafazolină
Romavit (r) — * Ac. p-amino-benzoic
Romergan (r) — * Prometazină
Romparkin (r) — * Trihexifenidil
Romtiazin (r) — * Promazină

S

Saldoren (r) — * Fenazonă salicilică
* Salicilat de sodiu — Reumacif (r)
Scobutil (r) — * Butilscopo-lamină
Sintalgon (r) — * Metadonă
Sintofolin (r) — * Hexosterol
Sintolax (r) — * Dioctilsulfo-succinat
* Siponolactonă — Aldactone (s)
* Strofantozid K — Castrosid (r)
* Sulfafurazol — Neoxazol (r)
Supercortisol (r) — * Prednisolon
Superprednol (r) — * Dexametazonă
* Suxametoniu — Succinilcolină, Miorelaxin (s)
Sytocinon (s) — * Oxitocină, ocitocină

T

Tebemicină (r) — * Cicloserină
* Thio-tepa — Girostan (r)
Tilase (r) — * Hialuronidază
* Tiopental — Nesdonal (s)
* Tioproperazină — Majeptil (s)
Tiroton (r) — * Liotironină
Trepal (r) — * Trimetadionă
* Trihexifenidil — Romparkin (r)
* Trimetadionă — Trepal (r)
Trombostop (r) — * Acenocumarol
Tusan (r) — * Noscapină

V

Vasculat (s) — * Butedrină
Vasoperif (r) — * Carbochol
Videx (s) — * Bisacodil
Vitamina K (r) — * Fitomenadionă (r)

X

Xilină (r) — * Lidocaină

Redactor de carte: dr. M. TUNDREA
Tehnoredactor: IOANA POPESCU

Bun de tipar: 01.07.1971. Formatul: 16/70×100. Hîrtie: scris I A 70×100 de 80 g·m². Coli de tipar: 11,5.

Tiparul executat sub comanda nr. 251/71, la Întreprinderea poligrafică „Crișana" Oradea, str. Moscovei nr. 5.

Scanned with OKEN Scanner